

**Aus der
Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie der
Universität Rostock
Direktorin: Frau Prof. Dr. G. Nöldge – Schomburg**

Totale intravenöse Anästhesie versus balancierte Anästhesie mit Sevofluran für kurze gynäkologische Eingriffe

Inauguraldissertation

zur

Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Medizin

der Medizinischen Fakultät

der Universität Rostock

vorgelegt von

Lars-Oliver Jauch

aus Rodewisch / Vogtland

Promotionsdatum: 25.03.2008

urn:nbn:de:gbv:28-diss2008-0015-5

***Für meine Ehefrau Doreen,
meine Kinder Luisa und Anton
sowie meine Eltern***

Dekan: **Prof. Dr. E. Reisinger**

1. Gutachter: Prof. Dr. med. T.W.L. Scheeren

Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und
Intensivtherapie der Medizinischen Fakultät der
Universität Rostock

2. Gutachter: Prof. Dr. med. Ch. Lehmann

Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und
Intensivmedizin der Ernst-Moritz-Arndt-Universität
Greifswald - Anstalt öffentlichen Rechts -

3. Gutachter: Prof. Dr. med. B. Gerber

Universitätsfrauenklinik und Poliklinik am Klinikum
Südstadt Rostock

INHALTSVERZEICHNIS

1.	Einleitung.....	7
2.	Fragestellung.....	10
3.	Material und Methodik.....	11
3.1	Anästhetika.....	11
3.1.1	Propofol.....	11
3.1.2	Sevofluran.....	14
3.1.3	Remifentanil.....	17
3.1.4	Alfentanil.....	19
3.1.5	Midazolam.....	21
3.2	Patientenauswahl und Randomisierung.....	22
3.3	Einleitung der Narkose.....	23
3.4	Aufrechterhaltung der Narkose.....	24
3.5	Ausleitung der Narkose und Aufwachverhalten.....	26
3.6	Postnarkotische psychomotorische und kognitive Erholung und Datenerhebung.....	27
3.6.1	Der Zahlenverbindungstest.....	29
3.6.2	Der Aldrete-Score.....	31
3.6.3	Narkoserelevante Nebenwirkungen, Patientenzufriedenheit und Analgetikabedarf.....	32
3.7	Monitoring.....	33
3.8	Statistik.....	34

4.	Ergebnisse.....	35
4.1	Demographische Daten.....	35
4.2	Kreislaufvariablen.....	37
4.2.1	Blutdruckverhalten.....	37
4.2.2	Herzfrequenzverlauf.....	39
4.3	Klinische Narkosedaten.....	42
4.4	Aufwachverhalten und postnarkotische Erholung der psychomotorischen und kognitiven Funktionen.....	45
4.4.1	Aufwachverhalten.....	45
4.4.2	Der Zahlenverbindungstest.....	47
4.4.3	Daten des Aldrete-Scores.....	49
4.5	Narkoserelevante Nebenwirkungen.....	51
4.5.1	Shivering.....	51
4.5.2	PONV (postoperative Übelkeit und Erbrechen).....	52
4.6	Postoperativer Schmerzmittelbedarf.....	53
4.7	Einschätzung der Narkose durch die Patientinnen.....	56
5.	Diskussion.....	58
5.1	Kreislaufvariablen.....	59
5.2	Klinische Narkosedaten.....	62
5.3	Aufwachverhalten.....	64
5.4	Postnarkotische psychomotorische und kognitive Erholung.....	66
5.4.1	Der Zahlenverbindungstest.....	66
5.4.2	Daten des Aldrete – Scores.....	67
5.5	Narkoserelevante Nebenwirkungen.....	68
5.5.1	Shivering.....	68
5.3.2	PONV.....	70
5.4	Wundschmerz und Analgetikabedarf.....	73
5.5	Patientenzufriedenheit.....	75

6.	Zusammenfassung.....	77
7.	Literaturverzeichnis.....	79
8.	Glossar verwendeter Abkürzungen.....	90
9.	Danksagung.....	92
10.	Thesen.....	93
11.	Lebenslauf.....	95
12.	Selbständigkeitserklärung.....	98

1. Einleitung

Kurze Eingriffe von weniger als 30 Minuten Dauer, wie z.B. Abrasionen, Kürettagen oder Konisationen, stellen einen nicht unerheblichen Teil gynäkologischer Operationen dar. Das optimale Anästhesieverfahren für solche Kurzeingriffe sollte eine schnelle Erholung der psychomotorischen Funktionen ermöglichen und den Patienten nicht durch narkosebedingte Nachwirkungen gefährden.

In der vorliegenden Arbeit wurden die etablierten Narkoseverfahren „balancierte Anästhesie mit Sevofluran“ sowie die „total intravenöse Anästhesie“ miteinander verglichen. Eine Allgemeinanästhesie besteht aus den verschiedenen Komponenten Hypnose und Amnesie, Analgesie sowie der Muskelrelaxation. Gleichzeitig muss der Körper gut vegetativ abgeschirmt sein, was sich im Wesentlichen in stabilen Kreislaufverhältnissen widerspiegelt. Auf dieser Grundlage wurde der Begriff der „balancierten Anästhesie“ eingeführt. Das Prinzip der balancierten Anästhesie ist, die einzelnen Anästhesie-Komponenten mittels verschiedener spezifischer Medikamente zu beeinflussen. Dies führt im Idealfall einerseits dazu, dass man jede Komponente getrennt steuern und andererseits die Dosierung der einzelnen Substanzen zu Gunsten einer erniedrigten Nebenwirkungsrate reduzieren kann.

Eine besondere Narkoseform stellt die „total intravenöse Anästhesie“ (TIVA) dar. Auf die Verwendung von Inhalationsanästhetika wird hierbei gänzlich verzichtet. Alle Substanzen wie Analgetika, Hypnotika und Muskelrelaxanzien werden intravenös verabreicht.

Die TIVA ist besonders vorteilhaft bei Eingriffen in der Neurochirurgie, Kardiochirurgie und Thoraxchirurgie sowie bei Patienten mit Disposition für eine maligne Hyperthermie aber auch PONV (postoperative Übelkeit und Erbrechen). Eine Belastung der Atmosphäre wie bei der Anwendung von Inhalationsanästhetika findet nicht statt.

Unabhängig vom angewendeten Narkoseverfahren sollten neben der Gewährleistung einer für die Patienten sicheren Narkoseführung zusätzlich die nachfolgenden Anforderungen erfüllt sein:

- rasches Erwachen am Operationsende
- schnelle postnarkotische Erholung und postoperatives Wohlbefinden
- Minimierung der Notwendigkeit einer postanästhetischen Überwachung
- kurze Wechselzeiten zwischen den Eingriffen

Aufgrund ihrer Pharmakokinetik können die herkömmlichen Anästhetika diesen Forderungen nicht immer genügen. Wünschenswert wären Medikamente, welche die Anpassung der Narkosetiefe an den jeweiligen chirurgischen Stimulus zu jedem Zeitpunkt erlauben (gute Steuerbarkeit) bei möglichst geringen Nebenwirkungen und fehlender Organtoxizität [106]. Hinsichtlich der psychomotorischen Erholung nach einer Operation untersuchten Guggenberger et al. [53] die Häufigkeit postoperativer Beschwerden in Abhängigkeit von den verwendeten Anästhetika. Sie stellten fest, dass die häufigsten postoperativen Nebenwirkungen wie Übelkeit oder Erbrechen und Wundschmerzen, neben Geschlecht, Alter und Art des operativen Eingriffes, hauptsächlich von der Narkoseführung (z.B. Opioiddosis) und von den verwendeten Anästhetika abhängig waren.

Von den gegenwärtig verfügbaren Anästhetika sind besonders die kurzwirksamen Opioide Alfentanil und Remifentanil, das intravenöse Anästhetikum Propofol sowie die Inhalationsanästhetika Desfluran und Sevofluran aufgrund ihrer pharmakokinetischen Eigenschaften [1] zur Narkoseführung bei kurzen Eingriffen geeignet. Diese Anästhetika ermöglichen ein rasches Erwachen aus der Narkose mit schneller postanästhetischer Erholung. Gerade unter DRG-Bedingungen und allgemeinem Kostendruck (eine OP-Minute kostet ca. 20 Euro) erlangen rasche Überleitungszeiten zwischen zwei Operationen sowie die Verkürzung der postoperativ erforderlichen Überwachungsphase unmittelbare ökonomische Bedeutung.

Anhand einer Untersuchung von Dexter et al. [31] konnte gezeigt werden, dass der entscheidende Anteil an den Gesamtkosten für die postoperative Überwachung durch den Personalaufwand bestimmt wird, die Ausgaben für Material und Medikamente lagen bei nur ca. 2%. Ein schmerzfreier, wacher Patient kann wesentlich früher aus dem Aufwachraum (AWR) entlassen werden und gibt somit personelle und auch räumliche Ressourcen frei, die wiederum „wertschaffend“ genutzt werden können [9, 43].

2. Fragestellung

Im Rahmen der vorliegenden Studie sollte überprüft werden, ob die beiden differenten Narkoseverfahren totale intravenöse Anästhesie (TIVA) und balancierte Anästhesie mit Sevofluran Unterschiede aufweisen hinsichtlich der Beeinflussung der Hämodynamik, des Aufwachverhaltens, der Rückkehr der kognitiven Funktionen sowie der postoperativen Nebenwirkungen und der Zufriedenheit von Patientinnen, die sich einer kurzen gynäkologischen Operation unterziehen mussten. Als Narkosemedikamente wurden aus der Gruppe der kurzwirksamen Anästhetika das Hypnotikum Propofol, die Opioide Alfentanil und Remifentanil sowie das Volatilum Sevofluran verwendet.

3. Material und Methodik

3.1 Anästhetika

3.1.1 Propofol

Propofol (2,6-Di-isopropylphenol) ist ein intravenöses Hypnotikum ohne analgetische Komponente, welches sich durch einen raschen Wirkungseintritt und eine sehr kurze Wirkdauer auszeichnet. Die Substanz ist wasserunlöslich und kommt daher in einer isotonen Öl-in-Wasser-Emulsion zur Anwendung.

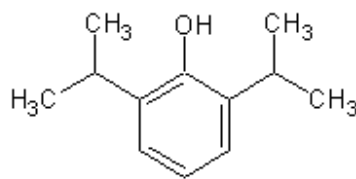


Abbildung 1: Strukturformel von Propofol

Nach intravenöser Applikationen einer anästhetisch wirksamen Dosis bewirkt Propofol innerhalb von 15 bis 45 Sekunden einen Bewusstseinsverlust [75], welcher bei einmaliger Dosierung infolge Umverteilung nach etwa fünf Minuten [103] endet.

Die Pharmakokinetik lässt sich am besten über ein 3-Kompartimentmodell beschreiben. Nach der Injektion kommt es zu einer schnellen Umverteilung aus dem Blut ins Gewebe, in Abhängigkeit von der Durchblutung. Im Plasma wird Propofol zu etwa 98% an Proteine gebunden, wobei nur der nicht Protein gebundene Anteil wirksam ist. Die zweite Phase ist gekennzeichnet durch eine metabolische Clearance. Die Metabolisierung erfolgt zum größten Teil in der Leber über Konjugation, die Metaboliten werden hauptsächlich über die Nieren ausgeschieden.

Neben der hepatischen Verstoffwechselung werden auch extrahepatische Glucuronidierungs- und Sulfatierungsmechanismen postuliert [50]. In der dritten Phase zeigt sich eine verzögerte Kinetik durch das langsame Rückfluten des Hypnotikums aus langsam perfundierten Geweben (Fett, Muskulatur) in das Blut.

Klinisch wird Propofol zur Einleitung von Allgemeinanästhesien, als hypnotische Komponente der TIVA zur Narkoseaufrechterhaltung [104] und zur Sedierung z.B. in der Intensivmedizin eingesetzt. Der genaue Wirkmechanismus des Propofols ist wie der vieler Anästhetika nach wie vor unbekannt. Gegenwärtig wird von einem multifaktoriellen Wirkprinzip ausgegangen. Die Korrelation zwischen anästhetischer Potenz und Lipidlöslichkeit von Narkotika wurde schon von Meyer und Overton [75] postuliert und scheint ebenso eine Rolle zu spielen wie die Theorie der „kritischen Volumina“ [46]. Hierbei entsteht die anästhetische Wirkung der Substanz durch Einlagerung in der Lipid-Doppelschicht von biologischen Membranen bis zum Erreichen einer kritischen Konzentration. Es wurden verschiedene Interaktionen von Propofol mit Bestandteilen der Nervenzellmembran nachgewiesen. So konnten beispielsweise Concas et al. [24] Wechselwirkungen des Propofols mit dem GABA_A-Rezeptor assoziierten Chloridkanal belegen.

Die Substanz ermöglicht ein rasches und angenehmes Einschlafen. Da postanästhetisch nach Propofol nur selten Übelkeit und Erbrechen beobachtet wird, schreibt man diesem Hypnotikum auch eine antiemetische Wirkung zu [54]. Nachteilig sind neben häufig zu beobachtenden Injektionsschmerzen die pharmakologischen Wirkungen auf das kardiovaskuläre System [93]. Infolge negativ-inotroper Wirkung und peripherer Vasodilatation kommt es dosisabhängig zu einem Blutdruckabfall. Beispielsweise beobachteten Grounds et al. [52] zwei Minuten nach Propofolapplikation eine Abnahme des Schlagvolumens um 14%, des Herz-Index um 12% und des systemischen Gefäßwiderstandes um 21 %. Dadurch kam es zu einer Reduktion des mittleren arteriellen Blutdruckes um 30% gegenüber dem Ausgangswert. Da der Blutdruckabfall bei Koronarkranken und alten Patienten ausgeprägter ist, sollte bei diesen die Dosis reduziert werden, um eine Kreislaufdepression mit nachfolgenden Organischämien zu vermeiden. Der Einfluss von Propofol auf die Herzfrequenz wird in der Literatur nicht einheitlich beschrieben.

Nach Bolusinjektion von Propofol wurden sowohl Anstiege [3] als auch Abfälle [95] oder keine Veränderungen der Herzrate [116] beobachtet.

Bis 1999 gab es Propofol nur in einer Trägeremulsion aus langkettigen Triglyzeriden. Zur Reduktion des bei dieser Formulierung häufig zu beobachteten Injektionsschmerzes [19] wurde eine venenverträglichere Variante entwickelt und ist seither als Propofol-Lipuro® erhältlich. Bei gleichem pharmakokinetischem Profil und identischer Pharmakodynamik enthält die Ölphase der Substanz anders als bei herkömmlichen Propofolzubereitungen neben langkettigen Triglyzeriden (LCT) auch mittelkettige Triglyzeride (MCT). Doenicke et al. [33] sowie Larsen et al. [77] konnten nachweisen, dass unter Verwendung von Propofol-Lipuro® Injektionsschmerzen signifikant seltener (10% gegenüber 25%) und weniger stark in Erscheinung traten. So zeigte sich als Ergebnis einer Untersuchung von Kindern im Alter zwischen 7-14 Jahren, dass der Arm während der Injektion von Propofol-Lipuro signifikant weniger häufig weggezogen wurde (10% gegenüber 40%) als in der Propofol-LCT-Gruppe. In einer Studie von Kwak et al. [73] wurden die Inzidenzen von Injektionsschmerzen nach medikamentöser Vorbehandlung mit Lidocain und Remifentanyl während der Applikation von Propofol-LCT untersucht. Dabei zeigte sich, dass durch die kombinierte intravenöse Anwendung von Lidocain (Mischung: Propofol-LCT 1 % und Lidocain 1% im Verhältnis 10: 1) und Remifentanyl 91 % der Patienten während der Propofolapplikation schmerzfrei waren.

In der Literatur mehren sich die Hinweise auf teilweise dramatische und potenziell letale Nebenwirkungen einer kontinuierlichen, länger dauernden (> 48 h) hoch dosierten Propofolinfusion (> 5 mg/kg×h), das so genannte Propofol-Infusionssyndrom. Dabei sind besonders häufig Kinder mit schweren primären Grunderkrankungen wie Infekten des oberen Respirationstraktes, neurologischen oder traumatologischen Erkrankungen betroffen. Ein früher Hinweis auf ein Propofol-Infusionssyndrom ist eine Laktatazidose [87]. Wird die Propofolinfusion fortgesetzt, können sich Hypotonie, Herzrhythmusstörungen, Leberfunktionsstörungen, massive Rhabdomyolyse mit progredientem Nierenversagen und fulminantem Anstieg der Retentionsparameter entwickeln. Aufgrund des Risikos dieser potenziell tödlichen Nebenwirkungen wurde empfohlen, die Indikation zum Einsatz von Propofol zur Langzeitsedierung [32,36] schwerstkranker Patienten kritisch zu stellen. Bei Patienten mit Prädisposition für maligne Hyperthermie kann Propofol hingegen gefahrlos angewendet werden.

3.1.2 Sevofluran

Das Narkosegas Sevofluran [Fluormethyl-2,2,2-trifluor-1-(trifluormethyl)äthyl-Äther] wurde 1995 in Deutschland in die Klinik eingeführt. Chemisch ist Sevofluran ein mit sieben, „sevo“, Fluor-Atomen halogenerter Methyl-Äther.

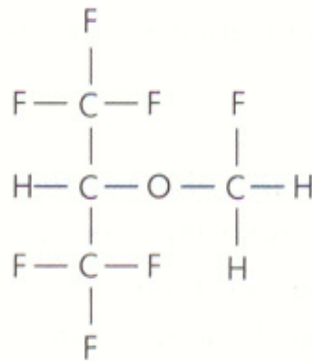


Abbildung 2: Strukturformel von Sevofluran

Durch seinen niedrigen Blut/Gas- und Gewebe/Blut- Verteilungskoeffizienten lässt sich mit Sevofluran die alveoläre Narkosegaskonzentration gut kontrollieren [49]. Bei Einleitung der Narkose erfolgt ein schneller Anstieg der Narkosegaskonzentration im Blut und ZNS/Rückenmark [63]. Die niedrigen Blut/Gas- und Gewebe/Blut- Verteilungskoeffizienten sorgen für eine hervorragende intraoperative Steuerbarkeit der Narkosetiefe über rasches An- und Abfluten der Substanz sowie für ein zügiges Erwachen nach Beendigung der Narkosegaszufuhr [25].

Sevofluran wird in der Leber verstoffwechselt, hierbei entstehen Hexafluoroisopropanol und anorganisches Fluorid. Die Metabolisierungsrate von Sevofluran liegt mit 3-5 % deutlich höher als die von Isofluran.

Sevofluran ist im Atemkalk nicht stabil und reagiert mit dem Kalk unter Bildung verschiedener Abbauprodukte, wobei ein möglicherweise klinisch wichtiges Abbauprodukt, das so genannte Compound A, ein Vinyläther, ist. Sowohl anorganisches Fluorid als auch Compound A können experimentell bei Ratten Nierenschäden hervorrufen [69]. Alle bislang publizierten Studien bei chirurgischen Patienten kamen jedoch zu dem Schluß, dass Niedrigflussnarkosen mit Sevofluran auch angesichts der dabei entstehenden Compound A-Bildung [14] genauso sicher sind wie Niedrigflussnarkosen mit Isofluran bzw. Sevofluran mit hohem Frischgasfluss. Es liegen auch keine Fallberichte von Patienten vor, die einen Zusammenhang zwischen Compound A und einer Beeinträchtigung der Nierenfunktion implizieren. Sevofluran ist etwas schwächer anästhetisch wirksam als Halothan, Isofluran und Enfluran, jedoch stärker als Desfluran. Der MAC_{50} -Wert (entspricht der minimalen alveolären Konzentration, MAC, bei der 50 % aller Patienten auf einen Stimulus nicht mehr mit Abwehrbewegungen reagieren) beträgt für Sevofluran beim Erwachsenen ca. 1,7 Vol% und bei Kindern zwischen dem 3. und 5. Lebensjahr ca. 2,5 Vol%.

Die allgemeinen hämodynamischen Wirkungen von Sevofluran sind mit denen von Desfluran und Isofluran vergleichbar. Im Gegensatz zu Desfluran kommt es jedoch unter Anwendung von Sevofluran auch bei raschen Konzentrationsänderungen nicht zu einer unerwünschten sympathoadrenergen Aktivierung in Form von Tachykardie und Hypertonie [38,39]. Sevofluran bewirkt dosisabhängig eine Senkung des arteriellen Blutdrucks, wobei die Blutdrucksenkung vor allem durch einen Abfall des peripheren Gefäßwiderstandes als Folge einer Vasodilatation hervorgerufen wird und weniger durch negativ-inotrope Wirkung am Herzen [26]. Unter Anwendung von Sevofluran finden sich selbst bei Konzentrationen von > 1 MAC keine oder nur geringe Veränderungen der Herzfrequenz. Die koronardilatierende Wirkung von Sevofluran ist geringer ausgeprägt als die von Isofluran und es verursacht kein „coronary-steal-syndrome“, d.h. es resultiert keine Reduktion des Blutflusses in Myokardregionen, die von einer Kollateralperfusion abhängig sind [70].

Sevofluran reizt im Gegensatz zu Isofluran und Desfluran die oberen Atemwege nicht und eignet sich deshalb insbesondere für die Narkoseeinleitung per inhalationem bei Kindern [47]. Bei Prädisposition oder entsprechendem Verdacht für das Krankheitsbild der malignen Hyperthermie ist die Verwendung von Sevofluran sowie die der anderen volatilen Inhalationsanästhetika kontraindiziert.

3.1.3 Remifentanyl

Das Opioid Remifentanyl wurde als „new chemical entity“ durch Feldman et al. [44] synthetisiert und im Mai 1995 in der Bundesrepublik Deutschland zugelassen. Remifentanyl (3-[4-Methoxycarbonyl-4-[(1-oxo-propyl) phenylamino]-1-piperidin] propionsäure-methylester-hydrochlorid) gehört wie die bekannten Opioide Fentanyl, Alfentanyl und Sufentanyl in die Substanzgruppe der 4-Anilino-Piperidine. Der Hauptwirkort von Remifentanyl sind die μ -Opioidrezeptoren [90]. Durch Aktivierung dieser Rezeptoren werden die typischen Opioidwirkungen wie Analgesie (auf supraspinaler und spinaler Ebene), Miosis, Euphorie und Atemdepression bewirkt.

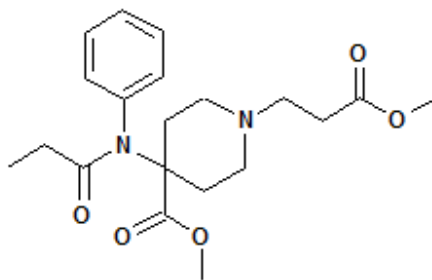


Abbildung 3: Strukturformel von Remifentanyl

Der entscheidende strukturelle Unterschied zu den bisher in der klinischen Anästhesie verwendeten Opioiden ist die Einfügung eines Propionsäuremethylesters als Substituent am Piperidin-Stickstoff. Durch diese Substitution wird Remifentanyl sehr schnell durch die im Blut und Gewebe ubiquitär vorkommenden, unspezifischen Esterasen hydrolytisch in zwei Metabolite [40,41] gespalten. Der Hauptmetabolit GI 90291 (98 %) wird unverändert über die Nieren ausgeschieden. Seine analgetische Potenz beträgt nur noch 1/300 bis 1/4600 der Ausgangssubstanz, so dass auch bei niereninsuffizienten Patienten keine klinisch relevante Verlängerung der Opioidwirkung zu erwarten ist.

Die N-Dealkylierung von Remifentanil zu einem weiteren Metaboliten, GI 94219, ist von untergeordneter Bedeutung und beträgt etwa 2%. Dieser Metabolismus ist unabhängig von der Pseudocholinesteraseaktivität, eine Dosisanpassung ist daher selbst bei Patienten mit hereditärem oder erworbenem Pseudocholinesterasemangel nicht erforderlich. Durch diese besondere Metabolisierung besitzt Remifentanil, unabhängig von der Expositionsdauer, eine kurze kontextsensitive Halbwertszeit (d.h. die Zeit, die abhängig von der Infusionsdauer notwendig ist, bis eine Substanzkonzentration im Blut auf die Hälfte der Ausgangskonzentration abgefallen ist), die mit drei bis vier Minuten angegeben wird [9,68,79]. Die Eliminationshalbwertszeit von Remifentanil liegt zwischen 5 und 14 Minuten, und ist damit um ein Vielfaches geringer als die der traditionellen Opiode. Ein Grund für diese kurze Eliminationshalbwertszeit ist die im Vergleich zu Fentanyl und Sufentanil wesentlich geringere Lipidlöslichkeit von Remifentanil. Folglich kommt es selbst bei längerer und hoch dosierter Infusion von Remifentanil nur zu einer geringen Akkumulation der Substanz im Fettgewebe. Die Kombination aus hoher Eliminationsrate und geringem Verteilungsvolumen führt zu den besonderen Charakteristika dieser Substanz, nämlich der sehr guten Steuerbarkeit und der sehr kurzen Halbwertszeit [21,42]. Dieses besondere pharmakologische Profil bedingt andererseits aber auch die Notwendigkeit der Applikation als kontinuierliche Infusion über einen Perfusor. Besonders nach schneller Injektion und bei der Anwendung von Remifentanil in höherer Dosierung muss wie bei allen μ -Opioidrezeptoragonisten mit dem Auftreten von Skelettmuskelrigidität, Bradykardie und Hypotension gerechnet werden. Diese können durch eine langsame Injektionsgeschwindigkeit und den Verzicht auf eine Bolusapplikation in aller Regel verhindert werden [62].

Durch den schnellen Abbau von Remifentanil führt das Beenden der kontinuierlichen Infusion zu einem raschen Wirkungsverlust und einem frühzeitigen Auftreten von Schmerzen, da die antinozizeptive Wirkung analog zum Wirkstoffspiegel abfällt [61]. Daher besteht die Strategie bei der postoperativen Schmerztherapie nach Remifentanil darin, bereits vor Ende der Remifentanilinfusion andere Opioidanalgetika (z.B. Piritramid, Morphin) in Kombination mit Nicht-Opioidanalgetika (NOA), wie z.B. Metamizol und Paracetamol, zu applizieren.

3.1.4 Alfentanil

Alfentanil (Handelsname: Rapifen®) ist ein dem Fentanyl chemisch verwandtes Opiodanalgetikum aus der Reihe der 4-Anilino-Piperidine.

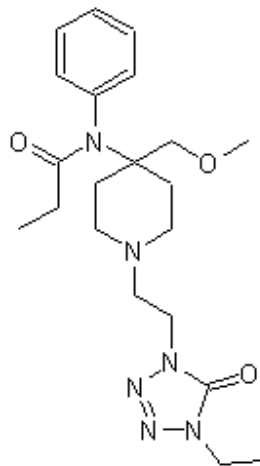


Abbildung 4: Strukturformel von Alfentanil

Die analgetische Wirkung wird durch Bindung der Substanz in ihrer dissoziierten Form an supraspinale μ -Rezeptoren vermittelt und tritt nach intravenöser Applikation viermal schneller ein als bei einer äquianalgetischen Dosis von Fentanyl. Der analgetische und atemdepressorische Effekt erreicht in weniger als zwei Minuten sein Maximum, die Wirkungsdauer ist dosisabhängig und dreimal kürzer als bei äquipotenter Fentanylgabe. Der rasche Wirkungseintritt beruht auf dem im Vergleich zu Fentanyl kleineren zentralen Verteilungskompartiment und der hohen Dissoziation der Substanz, denn aufgrund seiner Dissoziationskonstanten von $pK = 6,5$ liegt Alfentanil unter physiologischen Bedingungen kaum in ionisierter Form vor. Außerdem wird Alfentanil vermutlich weniger unspezifisch im Gehirn gebunden als Fentanyl.

Die kurze Wirkdauer bei niedriger Dosierung folgt aus der Umverteilung in die peripheren Gewebe, während bei höherer Dosierung oder wiederholter Applikation mit einer verlängerten Wirkung gerechnet werden muss [18]. Die Analgesie kann durch wiederholte Injektionen oder durch kontinuierliche Infusion nach initialer Bolusapplikation aufrechterhalten werden. Alfentanil wird in der Leber durch oxidative N-Dealkylierung des Piperidinrings und oxidative Demethylierung inaktiviert. Die Metaboliten sind nicht analgetisch wirksam und werden zu 70 bis 80 % über die Nieren ausgeschieden [85]. Die terminale Eliminationshalbwertszeit beträgt 1,5-2 Stunden. Die pharmakodynamischen Wirkungen von Alfentanil entsprechen weitgehend denen der anderen Opiode. In Abhängigkeit von Dosis und Injektionsgeschwindigkeit kommt es aufgrund einer direkten peripheren Vasodilatation zu einem Abfall des systemischen Blutdrucks, einer vagal-vermittelten Bradykardie und einer Abnahme des Herzindex. Eine weitere unerwünschte Wirkung ist das Auftreten einer Rigidität der Skelettmuskulatur. Als Ursache wird eine Dysregulation der motorischen Hemmung im Bereich tiefer gelegener Hirnzentren diskutiert [117]. Alfentanil ist wie andere Opiode kontraindiziert, wenn eine Dämpfung des Atemzentrums vermieden werden muss, außerdem bei akuter hepatischer Porphyrie und wegen seiner Plazentagängigkeit bei Geburten [122].

3.1.5 Midazolam

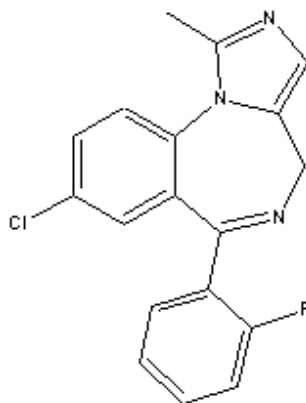


Abbildung 5: Strukturformel von Midazolam

Midazolam (6-Chlor-6-(2-fluorphenyl)-1-methyl -4H-imidazo (1,5) (1,4) Benzodiazepin) gehört zur Substanzgruppe der Imidazolbenzodiazepine (Abb. 5), welche sich durch einen schnellen Wirkungseintritt (hohe Lipophilie) und eine kurze Wirkdauer auszeichnen. Midazolam wird nach oraler Gabe schnell resorbiert und zu 96% an Plasmaproteine gebunden. Der Wirkstoff unterliegt einer hepatischen first-pass-Metabolisierung, wodurch seine Bioverfügbarkeit nur 40 % bis 60 % beträgt. Nach der Resorption im Magen-Darm-Trakt erfolgt in der Leber die Hydroxylierung der Methyl-Gruppe am Imidazolring. Die Ausscheidung des hydroxylierten Midazolams erfolgt nach der Kopplung an Glucuronsäure rasch über die Nieren. Midazolam eignet sich auf Grund seiner kurzen Halbwertszeit zur Prämedikation vor diagnostischen oder operativen Eingriffen [74]. In Abhängigkeit von der Dosis, dem Alter, der allgemeinen Konstitution des Patienten, dem Einnahmezeitpunkt vor Narkosebeginn und der Resorptionsgeschwindigkeit ist die Wirkung dieser Prämedikationsform jedoch stark schwankend [34,35]. Nach Pandit et al. [93] ist die intravenöse Prämedikation, besonders bei ambulanten Eingriffen wegen der günstigeren Pharmakokinetik und der damit verbundenen schnelleren postoperativen Erholung, der oralen Prämedikation vorzuziehen.

3.2 Patientenauswahl und Randomisierung

Die Untersuchungen wurden im Zeitraum von Januar 2000 bis März 2001 in der Universitätsklinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie im Bereich der Universitätsfrauenklinik in Rostock durchgeführt. An der vorliegenden prospektiven einfach-blind Studie nahmen nach Genehmigung der zuständigen Ethikkommission 80 Patientinnen der ASA (American Society of Anesthesiologists)-Risikogruppen I-III im Alter von 18 bis 65 Jahren teil, die sich einer kurzen gynäkologischen Operation (z.B. Abrasio, Kürettage, Interruptio, Konisation) von bis zu 30 Minuten Dauer in Allgemeinanästhesie unterziehen mussten. Die Patientinnen wurden im Rahmen der Prämedikationsvisite über die Studie aufgeklärt und gaben ihr schriftliches Einverständnis. Ausschlusskriterien waren die fehlende Einwilligung, bekannte Allergien gegen eines der verwendeten Anästhetika, Dauertherapie mit Psychopharmaka, nicht eingestellte kardiopulmonale Vorerkrankungen, Adipositas per magna mit Body-Mass-Index ($\text{BMI} = \text{Körpergewicht} : [\text{Körpergröße in m}]^2$) > 35 sowie Kachexie ($\text{BMI} < 15$). Zur präoperativen Einschätzung der psychomotorischen und kognitiven Situation wurde bei allen Patientinnen im Anschluss an das Aufklärungsgespräch der Zahlenverbindungs-test (ZVT) durchgeführt und die hierfür benötigten Zeiten notiert. Die Patientinnen wurden am Vortag der Operation randomisiert im einfach-blind Modus 4 Gruppen zugeteilt, die entweder eine balancierte Anästhesie mit Sevofluran/Alfentanil (*Gruppe 1/SA*), eine TIVA mit Propofol/Alfentanil (*Gruppe 2/PA*), eine balancierte Anästhesie mit Sevofluran/Remifentanil (*Gruppe 3/SR*) oder eine TIVA mit Propofol/Remifentanil (*Gruppe 4/PR*) erhielten (s. Abb. 6). Die Randomisierung in eine der vier Versuchsgruppen erfolgte nach Blockbildung anhand des Body-Mass-Index in normalgewichtige ($\text{BMI } 15\text{-}24,9$) und mäßig adipöse ($\text{BMI } 25\text{-}35$) Personen sowie deren Unterteilung nach Alterstufen von 18-35, 36-50 und 51-65 Jahren. Die Blockbildung gehört zu den Verfahren, die eine hohe Vergleichbarkeit ermöglichen ohne zugleich die Repräsentativität zwingend einzuschränken. Blockbildung mit anschließender Randomisierung erhöht die Vergleichbarkeit der Gruppen gegenüber einfacher Randomisierung.

3.3 Einleitung der Narkose

Zur Prämedikation erhielt jede Patientin am Operationstag ca. 30 Minuten vor dem Eingriff 7,5 mg Midazolam (Dormicum®) per os. Nach Eintreffen der Patientinnen im Operationssaal wurden zum kardiopulmonalen Monitoring ein 3-Kanal-EKG, ein nicht invasives Blutdruckmessgerät sowie ein Pulsoxymeter angeschlossen (Anästhesiemonitor AS/3™, Firma Datex®) und die präoperativen Vitalparameter erfasst. Vor Beginn der Narkoseeinleitung erhielten die Patientinnen intravenös 5-10 ml/kg einer Vollelektrolytlösung (Jonosteril®) zum Ausgleich ihres Flüssigkeitsdefizits über eine Venenverweilkanüle. Spezielle Vorkehrungen zur Vermeidung einer intraoperativen Auskühlung mussten aufgrund der kurzen Operationsdauer nicht getroffen werden. Nach Adaptation der Patientinnen an die Untersuchungsbedingungen und bei Vorliegen stabiler Kreislaufverhältnisse konnte mit der Narkoseeinleitung begonnen werden: In den Gruppen 1 und 2 wurden 15 µg/kg Alfentanil als Bolus appliziert und in den Gruppen 3 und 4 eine Remifentanilinfusion mit 0,2 µg/kg×min über einen Perfusor (Firma Fresenius Injektomat CP-IS) gestartet. Zwei Minuten nach Beginn der Opioidgabe erfolgte in allen Gruppen die Injektion von 1 mg/kg Propofol. Bei nicht ausreichender Hypnose wurden 0,15 mg/kg Propofol bis zum Verschwinden des Lidreflexes nachinjiziert. Anschließend wurden die Patientinnen über manuelle Maskenbeatmung mit einem Sauerstoff/Luft-Gemisch bei einer inspiratorischen Sauerstoffkonzentration von 40% und einem Frischgasfluss von 4-6 l/min manuell druckbegrenzt (Spitzendruck ≤ 18mbar) normoventiliert (Narkosegerät Cato, Firma Dräger®). Zur Datenerfassung wurden die individuelle Einleitungszeit sowie die zur Narkoseinduktion benötigte Propofolgesamtmenge notiert. Die Dokumentation der Kreislaufvariablen erfolgte online über einen an den Anästhesiemonitor AS/3™ (Firma Datex®) angeschlossenen Computer. Dabei wurden der arterielle Mitteldruck (MAP) und die Herzfrequenz (HF) unmittelbar präanästhetisch (t0), zwei Minuten nach Opioidgabe (t1) sowie zwei Minuten nach Narkoseinduktion (t2) registriert.

3.4 Aufrechterhaltung der Narkose

Die Aufrechterhaltung der Narkose erfolgte je nach Gruppenzugehörigkeit (s. Abb. 6). Angestrebt wurde eine intraoperative Stabilität von Herzfrequenz und Blutdruck um $\pm 20\%$ der Ausgangswerte vor Narkoseeinleitung. Die begonnene Remifentanilinfusion wurde in den entsprechenden Gruppen über die gesamte Operationszeit mit einer Rate von $0,2 \mu\text{g/kg}\times\text{min}$ fortgesetzt. Die Patientinnen der Gruppen 1 und 3 erhielten bedarfsadaptiert an die Narkosetiefe Sevofluran in einer Konzentration zwischen 1-3 Vol% endexpiratorisch (et) in einem Sauerstoff/Luft-Gemisch, die der Gruppen 2 und 4 Propofolinjektion von $0,15 \text{ mg/kg}$. Da die intermittierende Bolusinjektion von Propofol bei Kurzeingriffen eine im klinischen Alltag übliche Applikationsweise darstellt, wurde in dieser Studie bewusst auf eine kontinuierliche Infusion dieses Medikamentes verzichtet. Nur bei nicht zu erreichender hämodynamischer Stabilisierung mit Anstieg von Herzfrequenz und Blutdruck über die festgelegten Grenzen hinaus, war bei allen Gruppen die Applikation zusätzlicher Opioidmengen ($5 \mu\text{g/kg}$ Alfentanil bzw. $20 \mu\text{g}$ Remifentanil) erlaubt. Bei einem Abfall des arteriellen Mitteldruckes (MAP) unter 60 mmHg trotz forcierter Volumengabe erhielten die Patientinnen 2 mg Theodrenalin und 40 mg Cafedrin Lösung intravenös (2 ml Akrinor[®] verdünnt im Verhältnis 1:5). Bradykardien wurden mit Atropin $0,5 \text{ mg}$ intravenös behandelt. Zur Beurteilung der Hämodynamik wurden bei allen Patientinnen unmittelbar nach Operationsbeginn (t_3) sowie intraoperativ zweiminütlich (t_4 bis t_7) der nichtinvasive arterielle Mitteldruck (MAP) sowie die Herzfrequenz (HF) dokumentiert.

Der Sevofluranverbrauch wurde anhand der durchschnittlichen endexpiratorischen (et) Konzentrationen des Volatilums in Vol% während der gesamten Narkosezeit berechnet. Des Weiteren wurden der zur Narkoseaufrechterhaltung benötigte Gesamtverbrauch von Propofol, Alfentanil und Remifentanil notiert.

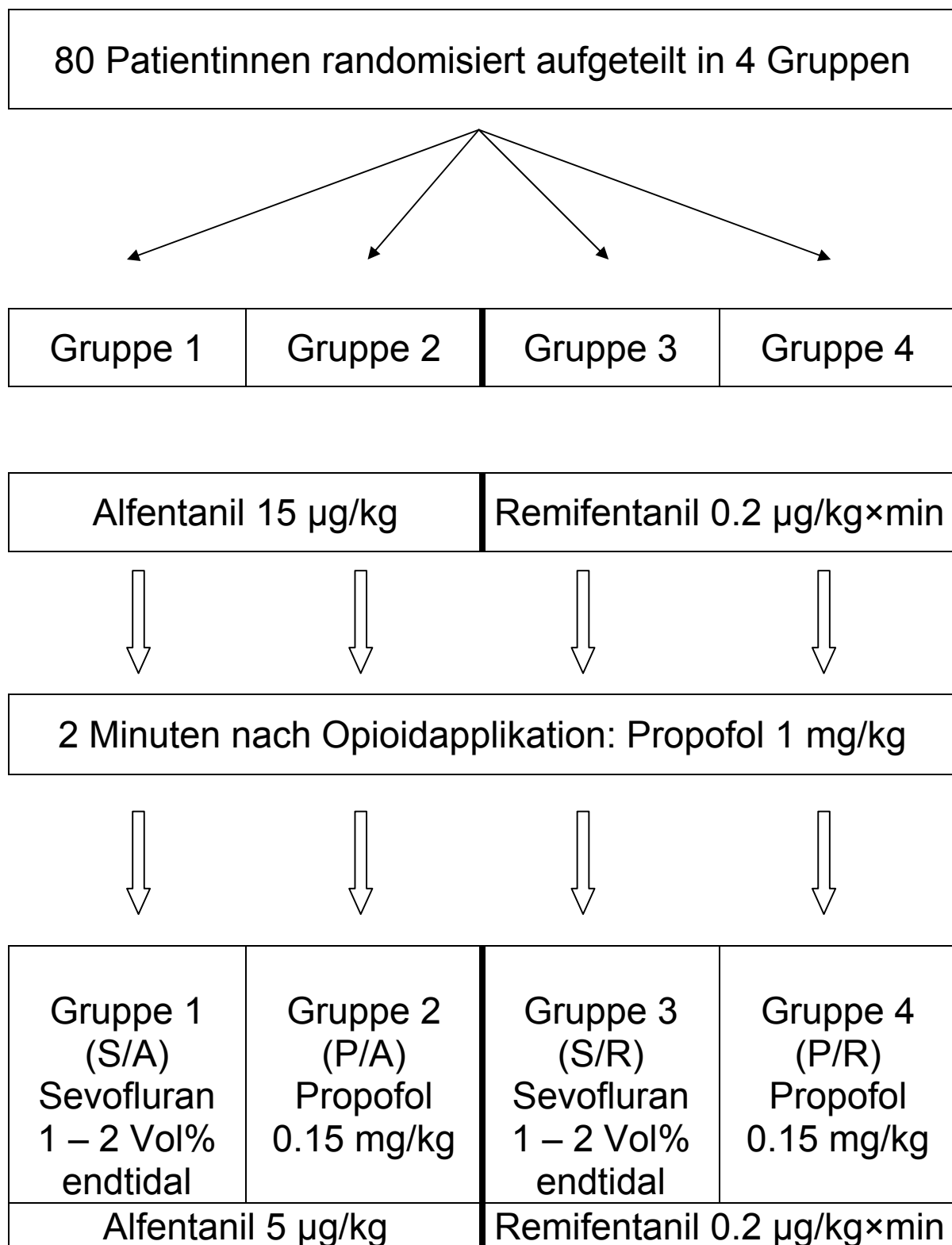


Abbildung 6: Schema des Anästhesieverlaufes und der Gruppenzuteilung

3.5 Ausleitung der Narkose und Aufwachverhalten

Mit der Narkoseausleitung wurde nach Rücksprache mit dem Operateur unmittelbar bei Operationsende begonnen. Ab diesem Zeitpunkt wurden die Bolusapplikationen von Propofol und Alfentanil unterlassen bzw. die Remifentanilinfusion gestoppt. Zur Vermeidung einer Rückatmung von Sevofluran wurde das volatile Inhalationsanästhetikum mit einem Frischgasflow von mindest. 10 l/min Sauerstoff ausgewaschen. Bis zum Einsetzen der Spontanatmung wurden die Patientinnen weiterhin manuell normoventiliert.

Die Zeitabstände bis zum Öffnen der Augen auf Ansprache sowie bis zum Wiedererlangen der Orientiertheit zur eigenen Person (Nennen von Namen und Geburtsdatum), bezogen auf die Beendigung der Anästhetikazufuhr, wurden notiert.

Die hämodynamischen Variablen arterieller Mitteldruck (MAP) und Herzfrequenz (HF) wurden am Ende der Operation (Messzeitpunkt t8) und nach dem Erwachen (Messzeitpunkt t9) der Patientinnen aus der Narkose erfasst.

Anschließend wurden die Patientinnen zur postoperativen Überwachung für zwei Stunden in den Aufwachraum verlegt.

3.6 Postnarkotische psychomotorische und kognitive Erholung und Datenerhebung

Aus der Hirnforschung ist bekannt, dass die einzelnen Gedächtnisfunktionen, bedingt durch den phylogenetisch determinierten Aufbau des Gehirns, unterschiedlich störanfällig bzw. empfindlich auf Narkotika sind. Nach narkosebedingter Beeinflussung erholen sich die verschiedenen Funktionen folglich unterschiedlich schnell [121]. Der Zeitbedarf für die Erholung der verschiedenen Hirnfunktionen ist abhängig von den zur Narkose verwendeten Anästhetika, deren Pharmakokinetik und Pharmakodynamik sowie von der eingesetzten Dosis. Aber auch individuelle Faktoren wie Leber- und Nierenfunktion und Verteilungsräume (Fettgewebe, Muskelgewebe) für Anästhetika bis hin zu Persönlichkeitseigenschaften, Angst und Erwartungshaltung von Patienten [81] haben einen entscheidenden Einfluss auf den zeitlichen Ablauf der postnarkotischen Erholung. Aus der Aufzählung der verschiedenen durch eine Narkose beeinflussten Funktionen geht hervor, dass die unterschiedlichen Seiten der Erholung nicht mit einem Globaltest zu erfassen sind, sondern immer nur einzelne Parameter durch eine Auswahl entsprechender Testverfahren untersucht und ausgewertet werden können. In der vorliegenden Arbeit mussten aufgrund der Kürze der Operationszeiten und der verwendeten Anästhetika mit kurzer Wirkdauer Tests verwendet werden, die eine „Momentaufnahme“ der psychomotorischen Leistungen wiedergeben und zur Durchführung nur möglichst wenig Zeit beanspruchen. Die Testverfahren sollten, ohne dass dadurch eine Beeinflussung des Ergebnisses stattfindet, mehrmals wiederholbar sein und in ihrem Umfang und der Durchführung für die Patientinnen akzeptabel sein. Um auch die verschiedenen Qualitäten des subjektiven Befindens der Patientinnen auswerten zu können, wurden visuelle Analogskalen verwendet [82].

Unter Berücksichtigung dieser Überlegungen wurden die entsprechenden Tests ausgewählt und folgende Daten und Parameter erfasst:

- Zahlenverbindungstest (ZVT)
- Aldrete-Score (post-anesthesia-recovery-score)
- Postoperative Befindlichkeit (postoperative Inzidenzen von Shivering, Übelkeit und Erbrechen)
- Patientenzufriedenheit
- Analgetikabedarf (im AWR, bis zwei Stunden postoperativ)

3.6.1 Der Zahlenverbindungstest

Der Zahlenverbindungstest (ZVT) ist ein sprachfreier Intelligenztest zur Messung der kognitiven Leistungsgeschwindigkeit. Er ist aus dem Trail-Making-Test nach Reitan [100] hervorgegangen. Der ZVT liegt in vier Parallelversionen (A-D) vor. Dabei stellen diese verschiedenen Parallelversionen Drehungen und Spiegelungen einer einzigen Zahlenmatrize dar. Durch Positionierung des Ausgangspunktes in der Mitte der Testmatrizen sind die Parallelversionen auch hinsichtlich rechts-und linksgerichteter beziehungsweise nach oben und unten zielender Verbindungslinien einander angenähert. Jede Matrize beinhaltet 90 unterschiedlich angeordnete Zahlen, die so schnell wie möglich in aufsteigender Reihenfolge miteinander verbunden werden sollen. Der Informationsinhalt jeder der vier Matrizen A bis D beträgt rund 136 bit.

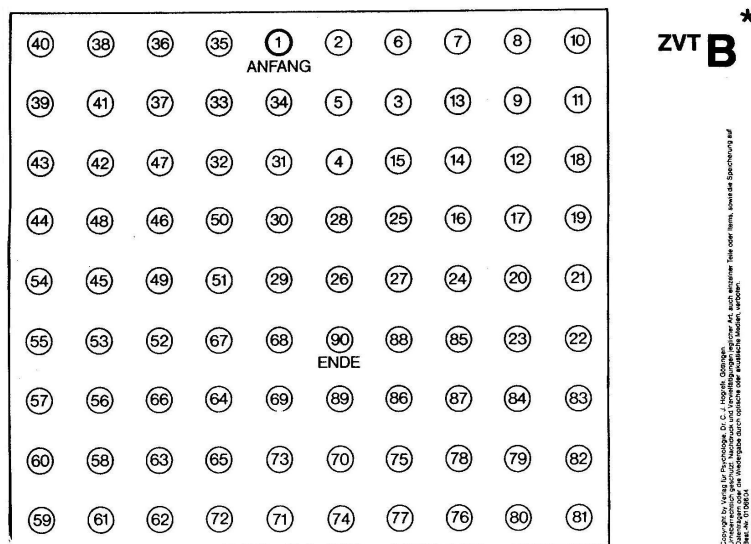


Abbildung 7: ZVT Matrize B

Der ZVT dient zur Quantifizierung kognitiver Tempoleistungen (Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit). Für den Test existieren altersentsprechende Normwerte, so dass individuelle Testwerte in alterskorrigierte Standardwerte umgewandelt werden können [91]. Mit dem Einsatz des ZVT sollte der Frage nachgegangen werden, ob und in welchem Maße es zu einer negativen Beeinflussung des Leistungstempos durch eine total intravenöse Anästhesie bzw. balancierte Anästhesie kommt.

Im Rahmen dieser Studie wurden zur Sicherung des Instruktionsverständnisses und zur Gewinnung von Vertrautheit mit der Zahlenverbindungstechnik den eigentlichen Testmatrizen in jedem Fall zwei Übungsvorlagen vorangestellt. Anschließend wurde der Zahlenverbindungstest (Matrize A) durchgeführt. Am Operationstag wiederholten die Patientinnen die Tests jeweils zwei (Matrize B, Abbildung 7) und vier Stunden (Matrize C) postoperativ. Zur Vermeidung eines Lerneffektes wurde an jedem Untersuchungszeitpunkt eine andere Zahlenmatrix verwendet.

3.6.2 Der Aldrete-Score

Der Aldrete-Score (post-anesthesia-recovery-score) ist ein einfaches, praktikables Punktesystem, um die Verlegungsfähigkeit von Patienten aus dem Aufwachraum auf eine normale Pflegestation einschätzen zu können [2]. Hierbei werden die 5 Kriterien motorische Aktivität, Atmung, Kreislaufverhalten, Vigilanz und Sauerstoffsättigung in 3 Abstufungen bewertet. Das optimale Erreichen eines Merkmals wird mit 2 Punkten benotet, die niedrigste Punktzahl ist 0. Durch Addition ergeben sich für bestimmte Messzeitpunkte Scores zwischen 0 und dem Optimalwert 10 (Abb. 8).

Vigilanz	Punkte
• Nicht erweckbar	0
• Schläfrig, leicht durch Ansprache erweckbar	1
• Wach ohne äußere Reize	2
Motorik	
• Keine Bewegung weder spontan noch nach Aufforderung	0
• Bewegt 2 Extremitäten spontan oder nach Aufforderung	1
• Bewegt 4 Extremitäten spontan oder nach Aufforderung	2
Atmung	
• Apnoe	0
• Luftnot oder eingeschränkte Atmung	1
• Atmet tief und hustet ausreichend	2
Sauerstoffsättigung	
• $\text{SaO}_2 < 90\%$ trotz Sauerstoff	0
• $\text{SaO}_2 > 90\%$ mit Sauerstoff	1
• $\text{SaO}_2 > 92\%$ bei Raumluft	2
Blutdruck	
• RR $\pm 20\%$ des präoperativen Wertes	0
• RR $\pm 20 - 50\%$ des präoperativen Wertes	1
• RR $> \pm 50\%$ des präoperativen Wertes	2

Abbildung 8: Der Aldrete – Score

3.6.3 Narkoserelevante Nebenwirkungen, Patientenzufriedenheit und Analgetikabedarf

In der postoperativen Phase wurden die Inzidenzen von Kältezittern (Shivering) sowie von Übelkeit und Erbrechen (PONV) erfasst. Auch am Folgetag der Operation wurden alle Patientinnen nochmals nach dem Auftreten von PONV befragt und darum gebeten, ihre Narkose mittels Zensur zwischen 1 (sehr gut) und 5 (sehr schlecht) zu bewerten.

Zur postoperativen Analgesie im Aufwachraum fand ausschließlich das Opioid Piritramid Verwendung. Als Kriterium für die Schmerzmittelgabe galt hierbei die Schmerzäußerung der Patientinnen. Diese erhielten bedarfsadaptiert Piritramid-Boli von 2 mg, bis eine weitgehende Schmerzfreiheit, objektiviert über eine visuelle Analogskala (VAS), erreicht war ($VAS \leq 4$). Der Zeitpunkt der Erstanforderung sowie die kumulative Piritramidmenge (mg) wurden im Studienprotokollprotokoll registriert.

3.7 Monitoring

Die hämodynamischen Variablen Blutdruck (RR), Herzfrequenz (HF) und die arterielle Sauerstoffsättigung (SpO₂) wurden intraoperativ sowie postoperativ im Aufwachraum unter Benutzung des gleichen Monitorings (Anästhesiemonitor AS/3™, Firma Datex®) gemessen. Die Kontrolle der elektrischen Herzaktivität und der Herzfrequenz (HF) erfolgte über die Extremitätenableitung II nach Einthoven des EKG und wurde sowohl oszillographisch als auch numerisch auf dem Monitor dargestellt. Der systolische (SAP), diastolische (DAP) sowie der arterielle Mitteldruck (MAP) wurden mittels einer Oberarmmanschette oszillometrisch bestimmt. Die Erfassung der inspiratorischen und expiratorischen Konzentrationen von Sauerstoff, Kohlendioxid und Sevofluran sowie der Beatmungsparameter erfolgte über ein separat an die Zentraleinheit (Anästhesiemonitor AS/3™, Firma Datex®) angebrachtes Atemgasmodul.

3.8 Statistik

Zur Datenerfassung wurde das Datenbanksystem Excel® (Firma Microsoft®) verwendet. Die statistische Datenauswertung erfolgte mit der Software Statistical Package for the Social Sciences (SPSS®). Grafiken wurden unter Verwendung beider Programme erstellt. In der vorliegenden Studie wurden die erhobenen Daten mittels deskriptiver statistischer Verfahren untersucht und als Mittelwerte mit Standardabweichung bzw. bei unbekannter Verteilung als Median mit Minimum und Maximum angegeben. Zur Auswahl der statistischen Tests wurden die Daten initial mittels Kolmogorow-Smirnow-Test auf Normalverteilung untersucht. Bei Normalverteilung erfolgte der Vergleich von Ordinaldaten der beiden Hauptuntersuchungsgruppen (TIVA und balancierte Anästhesie mit Sevofluran) unter Verwendung des t-Testes, bei nichtgegebener Normalverteilung mit Hilfe des Mann-Whitney-U-Testes. Zum Vergleich aller vier Einzelgruppen (Gruppen 1 bis 4) wurde die ANOVA (Analysis of Variance) bzw. bei nicht gegebener Normalverteilung der Kruskal-Wallis-Test angewendet. Die zentrale Tendenz von postoperativ in den Untersuchungsgruppen erhobenen Ordinaldaten innerhalb der jeweiligen Untersuchungsgruppe wurde bei Normalverteilung mit Hilfe des t-Testes (Paarvergleich), bei unbekannter Verteilung mittels des Wilcoxon-Testes für gepaarte Stichproben überprüft. Zusammenhänge zwischen nicht-metrischen Daten wurden mit dem Pearson Chi-Quadrat-Test untersucht.

Als signifikant wurden p-Werte $< 0,05$ betrachtet. Das Niveau für die Beschreibung der Daten als hoch signifikant verschieden wurde mit $p < 0,001$ festgesetzt.

4. Ergebnisse

4.1 Demographische Daten

Die Studie umfasste 80 Patientinnen der ASA-Gruppen I-III, wobei gemäß der vorgesehenen Randomisierung je 20 Patientinnen einer der insgesamt vier Untersuchungsgruppen zugeordnet wurden. Die Ergebnisse aller 80 in die Studie aufgenommenen Patienten wurden in die Auswertung einbezogen.

	Gruppe 1 (S/A) N = 20	Gruppe 2 (P/A) N = 20	Gruppe 3 (S/R) N = 20	Gruppe 4 (P/R) N = 20	einfaktorielle ANOVA
	MW ± SD	MW ± SD	MW ± SD	MW ± SD	p-Wert
Größe (cm)	164 ± 5	166 ± 6	168 ± 4	167 ± 5	0,124
Gewicht (kg)	65,8 ± 9,6	70,5 ± 10,3	73,2 ± 11,8	71,9 ± 12,5	0,182
BMI (kg/m ²)	24,8 ± 4,2	25,3 ± 3,5	25,8 ± 4,0	26,0 ± 5,0	0,810
Alter (Jahre)	40,1 ± 11,3	39,8 ± 12,4	38,7 ± 12,4	38,9 ± 10,9	0,975
ASA – Status I/II/III (N)	15/4/1	11/9/0	11/9/0	11/8/1	0,510*

Tabelle 1: Demografische Daten der Untersuchungsgruppen
(S/A = Sevofluran/Alfentanil, P/A = Propofol/Alfentanil, S/R = Sevofluran/Remifentanil, P/R = Propofol/Remifentanil, N = Anzahl, MW = Mittelwert, ANOVA = Analysis of Variance, SD = Standardabweichung, BMI = Body-Mass-Index, ASA = American Society of Anesthesiologists)

Die demografischen Daten sind in Tabelle 1 wiedergegeben. Der Vergleich der Gruppen zeigt hinsichtlich Größe (p1), Gewicht (p2), Alter (p3), Body-Mass-Index (p4) und ASA-Gruppierung (*Chi-Quadrat-Test nach Pearson: Gruppen 1–4: p = 0,510) keine signifikanten Unterschiede.

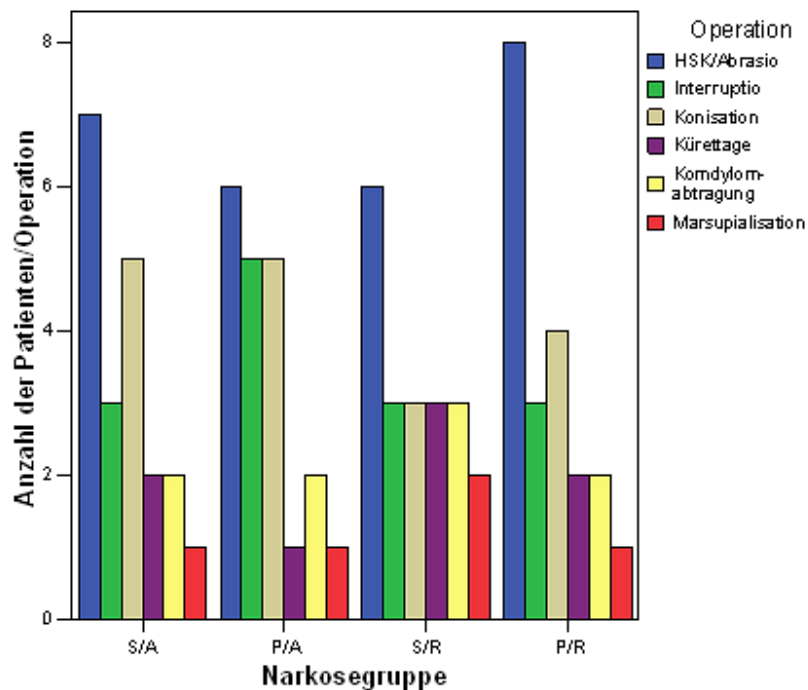


Diagramm 1 : Vergleich der Narkosegruppen hinsichtlich der durchgeführten Operationen

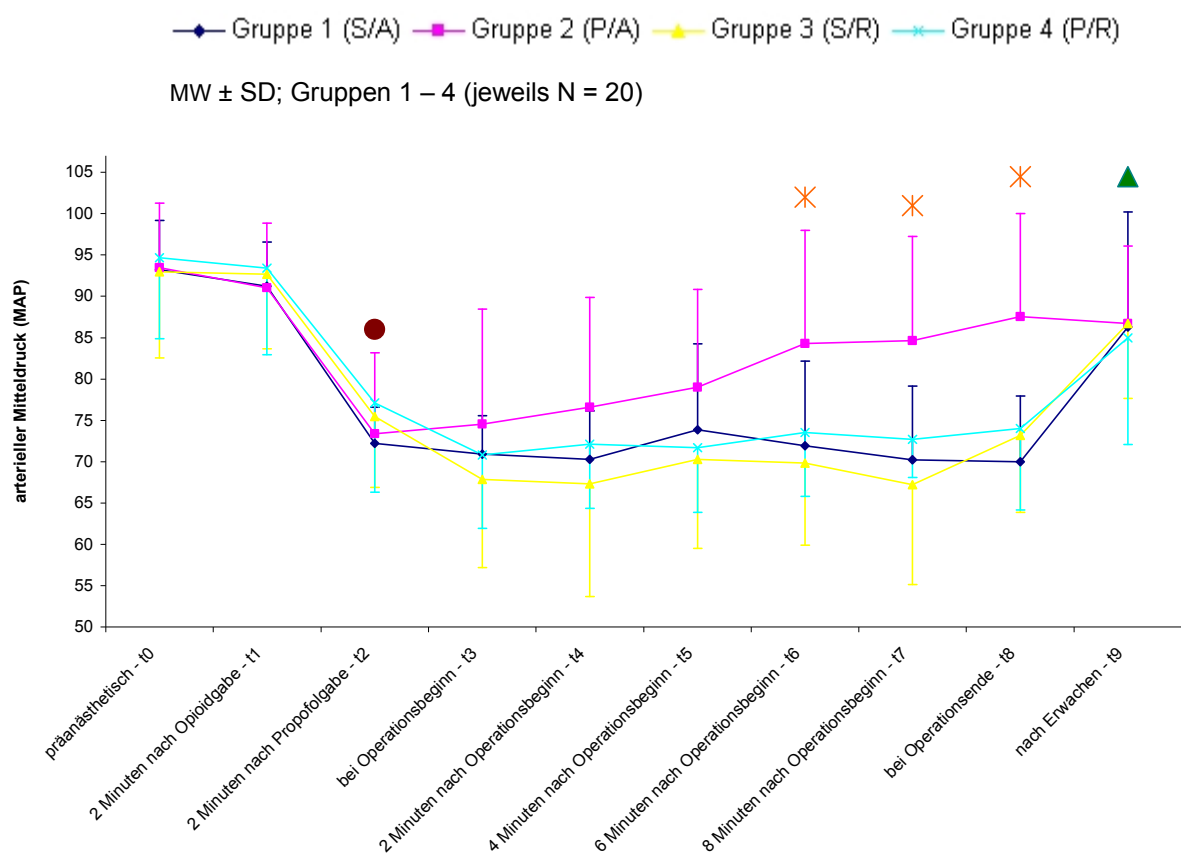
Diagramm 1 zeigt, dass die einzelnen Operationen wie Hysteroskopien (HSK)/Abrasionen, Interruptionen, Konsisationen, Kürettagen, Kondylomabtragungen und Marsupialisationen in allen Untersuchungsgruppen gleich verteilt waren (Chi-Quadrat-Test nach Pearson: Gruppen 1-4: $p = 0,998$).

4.2 Kreislaufvariablen

4.2.1 Blutdruckverhalten

Der unmittelbar vor Operationsbeginn (Zeitpunkt t0) gemessene arterielle Mitteldruck war in allen vier Gruppen mit durchschnittlich 94 mmHg vergleichbar hoch (einfaktorielle ANOVA: MAP (t0), Gruppen 1 - 4: $p = 0,927$).

Diagramm 2: Blutdruckverhalten (MAP) der einzelnen Untersuchungsgruppen



signifikanter Abfall des MAP zum Zeitpunkt t2 in allen Gruppen im Vergleich zum Ausgangswert t0 (t-Test)



MAP der Gruppe 2 an den Zeitpunkten t6,t7,t8 signifikant höher als in den Gruppen 1, 3 und 4 (t-Test)



MAP zum Zeitpunkt t9 in allen Gruppen signifikant niedriger im Vergleich zum Ausgangswert t0 (t-Test)

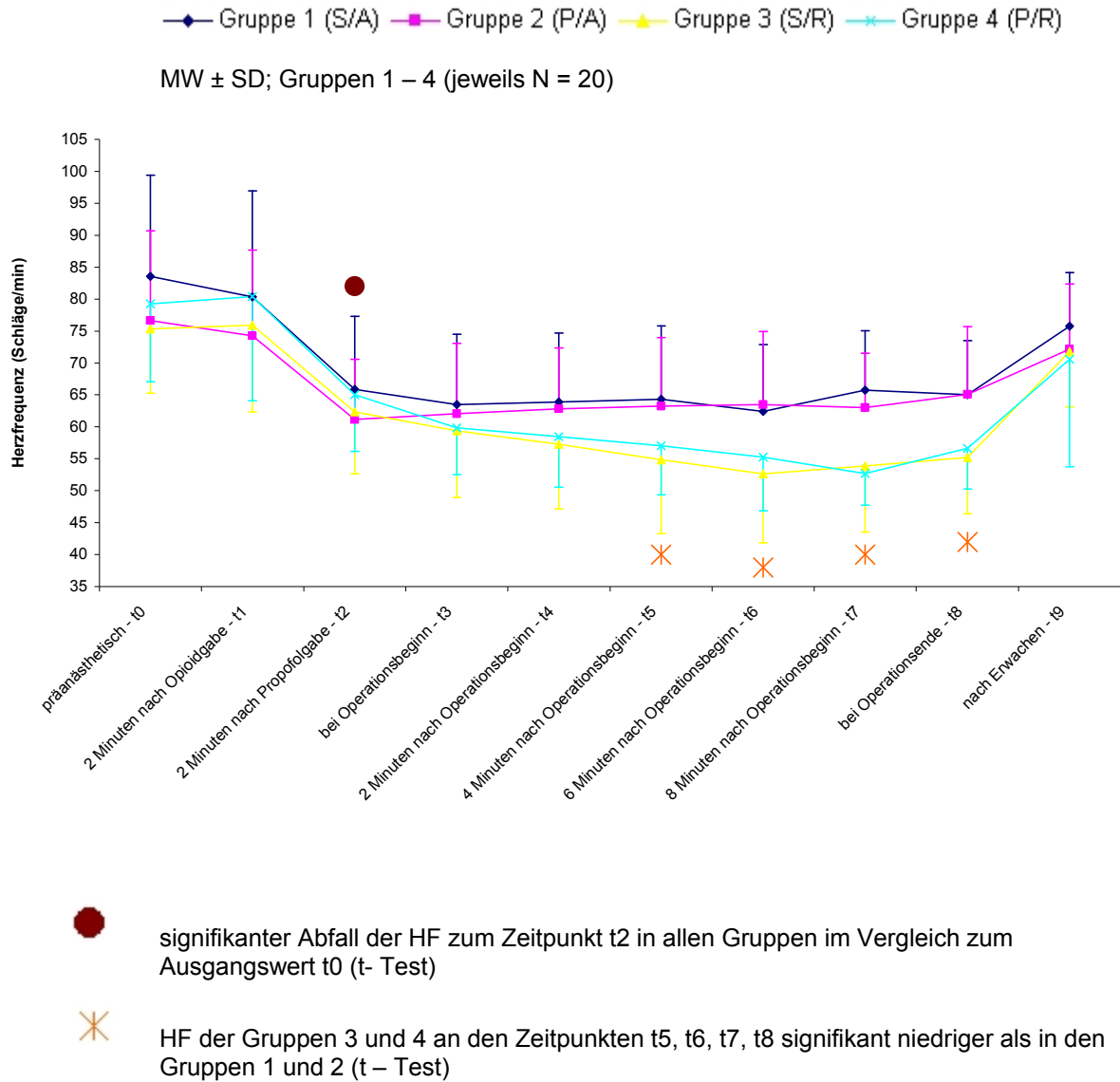
Wie aus Diagramm 2 ersichtlich, zeigt der arterielle Mitteldruck (MAP) zunächst in allen Gruppen einen anästhesietypischen Verlauf mit einem im Vergleich zum jeweiligen Ausgangswert hochsignifikanten Abfall nach der intravenösen Narkoseinduktion (MAP (t2)) mit Propofol (t-Test - Paarvergleich: MAP (t2) \rightarrow (t0), Gruppen 1-4: $p < 0,001$). Gruppenspezifische Unterschiede in Abhängigkeit der verwendeten Opiode waren dabei nicht festzustellen (einfaktorielle ANOVA: MAP (t0), Gruppen 1-4: $p = 0,927$, einfaktorielle ANOVA: MAP (t2), Gruppen 1-4: $p = 0,303$). Unmittelbar nach Operationsbeginn blieben Blutdruckreaktion auf Schmerzreize weitgehend aus. Die arteriellen Mitteldrücke waren vergleichbar mit denen direkt nach Narkoseeinleitung. Während des gesamten intraoperativen Verlaufes gab es zwischen den Gruppen 1, 3 und 4 zu keinem Zeitpunkt signifikante Unterschiede bezüglich des Blutdruckverhaltens (einfaktorielle ANOVA mit LSD - Post-Hoc-Test: p n.s.). In der Gruppe 2 (Propofol/Alfentanil) waren an den Messzeitpunkten t6 und t7 signifikant (einfaktorielle ANOVA mit LSD- Post-Hoc-Test: MAP (t6) und (t7), Gruppe 2 gegen Gruppe 1,3,4: $p < 0,05$), zum Zeitpunkt t8 sogar hochsignifikant höhere MAP-Werte zu verzeichnen als bei den übrigen Untersuchungsgruppen (einfaktorielle ANOVA mit LSD- Post-Hoc-Test: MAP (t8), Gruppe 2 gegen Gruppe 1,3,4: $p < 0,001$). Nach dem Erwachen aus der Narkose zeigten die Patientinnen der Gruppen 1, 3 und 4 eine rasche Erholung hinsichtlich ihrer arteriellen Mitteldruckwerte tendierend zum Wert in der Gruppe 2 (einfaktorielle ANOVA: MAP (t9), Gruppen 1-4: $p = 0,961$). Verglichen zum Ausgangswert t0 waren die arteriellen Mitteldrücke aller Gruppen weiterhin signifikant erniedrigt (t-Test- Paarvergleich: MAP (t9) \rightarrow (t0), Gruppen 1-4: $p < 0,05$).

Eine therapiebedürftige Hypotonie (MAP < 60 mmHg) trat intraoperativ nur bei einer Patientin der Gruppe 3 auf und konnte mit Hilfe von zusätzlicher Volumengabe von ca. 200 ml kristalloider Lösung und Injektion von 2 ml Akrinor® verdünnt im Verhältnis 1:5 problemlos therapiert werden.

4.2.2 Herzfrequenzverlauf

Die Herzfrequenz war ebenfalls in allen vier Gruppen zum Zeitpunkt t0 vergleichbar (s. Diagramm. 2) und lag im Mittel bei 78 Schlägen/min (einfaktorielle ANOVA: HF (t0), Gruppen 1-4: $p = 0,063$). Analog zum Blutdruckverhalten kam es nach Narkoseeinleitung zu einem hochsignifikanten Abfall der Herzrate in allen Gruppen (t - Test – Paarvergleich: HF (t2) \rightarrow (t0), Gruppen 1-4: $p < 0,001$). Das nach Narkoseeinleitung erreichte Niveau der Herzfrequenz blieb auch während des gesamten intraoperativen Verlaufes in allen Versuchsgruppen signifikant unter dem der präanästhetischen Ausgangswerte (t-Test-Paarvergleich: HF (t2), (t3), (t4), (t5), (t6), (t7), (t8) \rightarrow (t0), Gruppen 1-4: $p < 0,05$). Nach dem Erwachen aus der Narkose zeigten die Patientinnen aller Gruppen eine Erholung hinsichtlich ihrer Herzraten (einfaktorielle ANOVA: HF (t9) Gruppen 1-4: $p = 0,961$). Zu diesem Messzeitpunkt (t9) lagen die Herzfrequenzen in allen Gruppen weiterhin signifikant unter denen der Ausgangswerte zum Zeitpunkt t0 (t-Test-Paarvergleich: HF (t9) \rightarrow (t0), Gruppen 1-4: $p < 0,05$).

Diagramm 3: Herzfrequenzverlauf (HF) der einzelnen Untersuchungsgruppen



Das Diagramm 3 veranschaulicht auch, dass die Herzfrequenz im Anästhesieverlauf wesentlich durch das verwendete Opioid beeinflusst wird: Dabei lag die mittlere Herzrate in den Gruppen 3 und 4 unter Verwendung des kontinuierlich applizierten Opioides Remifentanil im fortgeschrittenen Operationsverlauf (Messzeitpunkt t5-t8) signifikant unterhalb der in den Gruppen 1 und 2, bei denen Alfentanil diskontinuierlich appliziert wurde (t-Test: Opioidgruppe Alfentanil (Gruppen 1 und 2)-Opioidgruppe Remifentanil (Gruppe 3 und 4): $p < 0,05$).

Betrachtet man den Verlauf der Herzfrequenz bezogen auf die beiden Narkoseverfahren TIVA (Gruppen 2 und 4) und balancierte Anästhesie mit Sevofluran (Gruppen 1 und 3), ist zu keinem Zeitpunkt des intraoperativen Verlaufes ein signifikanter Unterschied festzustellen (t-Test: HF t(0) bis t(9), TIVA (Gruppen 2 und 4)-balancierte Anästhesie mit Sevofluran (Gruppen 1 und 3): $p \rightarrow \text{n.s.}$).

Tachykardien auf operative Stimuli traten nicht auf. Therapiebedürftige Bradykardien mit Herzfrequenzen unter 40/min traten intraoperativ nur bei jeweils einer Patientin der Gruppen 3 und 4 auf und wurden mit 0,5 mg Atropin intravenös erfolgreich behandelt.

4.1 Klinische Narkosedaten

Wie aus Tabelle 2 ersichtlich, war die Operationsdauer mit ca. 8 Minuten in allen Gruppen vergleichbar lang (Kruskal-Wallis-Test: Operationszeit, Gruppen 1-4: $p = 0,711$). Die zur Narkoseinduktion benötigte Menge an Propofol war ebenfalls mit etwa 1 mg/kg in allen 4 Gruppen vergleichbar (Kruskal-Wallis-Test: Propofoleinleitungsdosis, Gruppen 1-4: $p = 0,554$). Auch beim Vergleich der Propofoleinleitungsdosis nach dem zur Narkose verwendeten Opioid Alfentanil (Gruppen 1 und 2) bzw. Remifentanil (Gruppen 3 und 4) ergaben sich keine signifikanten Unterschiede (Mann-Whitney-U-Test: Propofoleinleitungsdosis, Alfentanilgruppen (1 und 2) gegen Remifentanilgruppen (3 und 4): $p = 0,695$). Die Zeitmessung vom Beginn der Propofolinjektion bis zum Erlöschen des Lidreflexes (Einleitungszeit) ergab ebenfalls keine gruppenspezifischen Unterschiede (Kruskal-Wallis-Test: Einleitungszeit, Gruppen 1–4: $p = 0,826$). Sie lag bei durchschnittlich 33 Sekunden.

	Gruppe 1 S/A N =20	Gruppe 2 P/A N =20	Gruppe 3 S/R N =20	Gruppe 4 P/R N =20	Kruskal-Wallis-Test
	Median (Min.-Max.)	Median (Min.-Max.)	Median (Min.-Max.)	Median (Min.-Max.)	p - Wert
Operationszeit (s)	420 (180 – 1080)	535 (180 –900)	510 (120 – 900)	480 (240 – 1620)	0,711
Propofolein- leitungsdosis (mg/kg)	1,18 (0,96 – 1,96)	1,13 (1 – 1,69)	1,06 (0,95 – 1,57)	1,06 (0,96 – 1,67)	0,554
Einleitungszeit (s)	32,5 (12 – 60)	32,5 (13 – 64)	33,0 (12 – 82)	35,0 (13 – 60)	0,826

Tabelle 2: klinische Narkosedaten: Operationszeit, Propofoleinleitungsdosis und Einleitungszeit (S/A = Sevofluran/Alfentanil, P/A = Propofol/Alfentanil, S/R = Sevofluran/Remifentanil, P/R = Propofol/Remifentanil, N = Anzahl, Min. = Minimum, Max. = Maximum)

	Gruppe 1 P/A N =20	Gruppe 3 S/R N =20	Mann-Whitney-U-Test
	Median (Min.-Max.)	Median (Min.-Max.)	p - Wert
Sevofluran- konzentration (Vol%,endtidal)	1,2 (0,8 – 2,15)	0,74 (0,5 – 1)	< 0,001

Tabelle 3: klinische Narkosedaten: Sevoflurankonzentration
(S/A = Sevofluran/Alfentanil, S/R = Sevofluran/Remifentanil, N = Anzahl, Min. = Minimum, Max. = Maximum, Vol% = Volumenprozent)

In den Gruppen 1 und 3 (balancierte Anästhesie) lag die mediane endexpiratorische Sevoflurankonzentration bei 1,2 Vol% (S/A) bzw. 0,74 Vol% (S/R) (s. Tabelle 3). Obwohl die Patientinnen der Gruppe 1 bedarfsadaptiert Sevofluran erhielten, benötigten 4 Patientinnen aufgrund nicht ausreichender Analgesie zusätzliche Alfentanilboli. Unter Verwendung von Remifentanil (Gruppe 3) waren in der vorgegebenen Dosierung von 0,2 µg/kg×min keine weiteren Opioidgaben erforderlich. Die zur Narkoseaufrechterhaltung erforderliche mittlere endexpiratorische Sevoflurankonzentration (Vol%) war in dieser Gruppe (S/R) hochsignifikant geringer als die in der Gruppe 1 (Mann-Whitney-U-Test: Sevoflurankonzentration, Gruppen 1 und 3: $p < 0,001$).

	Gruppe 2 P/A N =20	Gruppe 4 P/R N =20	Mann-Whitney-U-Test
	Median (Min.-Max.)	Median (Min.-Max.)	p - Wert
Propofolverbrauch (mg/kg×h)	6,0 (1,8 – 13,6)	4,7 (0 – 11)	0,147

Tabelle 4: klinische Narkosedaten: Propofolverbrauch der TIVA-Gruppen
(P/A = Propofol/Alfentanil, P/R = Propofol/Remifentanil, N = Anzahl, Min. = Minimum, Max. = Maximum, TIVA = totale intravenöse Anästhesie)

Zum Zwecke der besseren Vergleichbarkeit wurde die diskontinuierlich applizierte Gesamtmenge an Propofol auf einen Verbrauch in mg/kg×h wie bei kontinuierlicher Infusion umgerechnet. Aus Tabelle 4 ist zu entnehmen, dass der Propofolverbrauch im Narkoseverlauf einer durchschnittlichen Rate von 6 mg/kg×h in der Gruppe 2 (P/A) bzw. 4,7 mg/kg×h in der Gruppe 4 (P/R) entsprach (Mann-Whitney-U-Test: Propofolverbrauch, Gruppen 2 und 4: p = 0,147).

	Gruppe 1 S/A N =20	Gruppe 2 P/A N =20	Mann-Whitney-U-Test
	Median (Min.-Max.)	Median (Min.-Max.)	p - Wert
Alfentanilverbrauch (µg/kg)	15,2 (15,0 – 21,7)	17,3 (15,0 – 31,8)	0,084

Tabelle 5: klinische Narkosedaten: Alfentanilverbrauch
(S/A = Sevofluran/Alfentanil, P/A = Propofol/Alfentanil, N = Anzahl, Min. = Minimum, Max. = Maximum)

Wie aus Tabelle 5 ersichtlich war bei den Patientinnen der Gruppe 1 die initiale Bolusgabe von 15 µg Alfentanil für die gesamte Zeitdauer der Operation ausreichend. Bei der Narkoseaufrechterhaltung mit dem reinen Hypnotikum Propofol (Gruppe 2) war der Bedarf von Alfentanil deutlich höher als in der Vergleichsgruppe, allerdings war dieser Mehrverbrauch statistisch nicht signifikant (Mann-Whitney-U-Test: Alfentanilverbrauch, Gruppen 1 und 2: p = 0,084).

4.4 Aufwachverhalten und postnarkotische Erholung der psychomotorischen und kognitiven Funktionen

4.4.1 Aufwachverhalten

Die Zeitabstände bis zum Öffnen der Augen auf Ansprache sowie bis zum Wiedererlangen der Orientiertheit zur eigenen Person, bezogen auf die Beendigung der Anästhetikazufuhr, sind in Tabellen 6 und 7 aufgeführt.

	Gruppe 1 S/A N =20	Gruppe 2 P/A N =20	Gruppe 3 S/R N =20	Gruppe 4 P/R N =20
	MW ± SD	MW ± SD	MW ± SD	MW ± SD
Aufwachzeit (s)	344 ± 139	221* ± 178	350 ± 141	182* ± 93
Zeit bis Orientiertheit (s)	362 ± 138	241* ± 176	371 ± 141	199* ± 98

Tabelle 6: Aufwachverhalten: Aufwachzeit und Zeit bis Orientiertheit, * $p < 0,001$ vs. Gruppe 1 und 3 (S/A = Sevofluran/Alfentanil, P/A = Propofol/Alfentanil, S/R = Sevofluran/Remifentanil, P/R = Propofol/Remifentanil, N = Anzahl, MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung)

Die ANOVA mit LSD-Poc-Host-Test (Tabelle 6) zeigt, dass die Patientinnen der Gruppen 2 und 4 (TIVA) hochsignifikant schneller (*) aus der Narkose erwachten und orientiert waren als die Patientinnen der Gruppen 1 und 3 (balancierte Anästhesie mit Sevofluran).

Eine Gegenüberstellung der Aufwachzeiten zusammengefasst nach den zwei Hauptanästhesieverfahren TIVA und balancierte Anästhesie mit Sevofluran findet sich in der folgenden Tabelle:

	Balancierte Anästhesie mit Sevofluran Gruppen 1 und 3 N =40	TIVA Gruppen 2 und 4 N =40	t-Test
	MW ± SD	MW ± SD	p – Wert
Aufwachzeit (s)	347 ± 138	202 ± 142	< 0,001
Zeit bis Orientiertheit (s)	366 ±146	220 ±142	<0,001

Tabelle 7: Aufwachverhalten: Aufwachzeit, Zeit bis Orientiertheit (Balancierte Anästhesie mit Sevofluran vs. TIVA)
(N = Anzahl, MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, TIVA = totale intravenöse Anästhesie)

Die Tabelle 7 hebt die signifikant kürzeren Aufwachzeiten nach total intravenöser Anästhesie (TIVA) noch einmal deutlich hervor (t-Test: Aufwachzeit / Zeit bis Orientiertheit, balancierte Anästhesie mit Sevofluran vs. TIVA: $p < 0,001$).

Mit dem Erreichen der Orientiertheit waren die Patientinnen auch klinisch vollständig wach, motorisch sicher und konnten unmittelbar nach Anästhesieende selbstständig vom Operationstisch ins Krankbett steigen.

4.4.2 Der Zahlenverbindungstest (ZVT)

Die zur Durchführung des Testes durchschnittlich benötigten Zeiten unterscheiden sich zwischen den einzelnen Gruppen zu keinem der Untersuchungszeitpunkte t0 (präoperativ), t1 (zwei Stunden postoperativ) und t2 (vier Stunden postoperativ) signifikant voneinander (siehe Tabelle 8).

	Gruppe 1 S/A N = 20	Gruppe 2 P/A N =20	Gruppe 3 S/R N =20	Gruppe 4 P/R N =20	Kruskal-Wallis- Test
	Median (Min.-Max.)	Median (Min.-Max.)	Median (Min.-Max.)	Median (Min.-Max.)	p - Wert
ZVT (t0) (s)	73 (47 – 123)	71 (52 – 157)	72 (50 – 151)	70 (49 – 139)	0,979
ZVT (t1) (s)	72 (47 – 120)	69 (48 – 126)	70 (49 – 147)	71 (50 – 136)	0,975
ZVT (t2) (s)	70 (44 – 117)	68 (49 – 130)	69 (45 – 109)	69 (48 – 132)	0,942

Tabelle 8: prä- und postoperative Daten des Zahlenverbindungstestes aller Gruppen
(S/A = Sevofluran/Alfentanil, P/A = Propofol/Alfentanil, S/R = Sevofluran/Remifentanil,
P/R = Propofol/Remifentanil, N = Anzahl, Min. = Minimum, Max. = Maximum)

Zwei Stunden postoperativ (t1) erreichten alle Patientinnen bereits wieder entsprechende Zeitwerte des Vortages (Wilcoxon-Test: ZVT(t1) vs. ZVT(t0), Gruppe balancierte Anästhesie mit Sevofluran: $p = 0,672$ / ZVT(t1) vs. ZVT(t0), Gruppe TIVA: $p = 0,884$). Vier Stunden postoperativ (t2) war der Zeitbedarf zur Bearbeitung der Matrizen in beiden Hauptgruppen im Vergleich zum Vortag reduziert, wenn auch nicht statistisch signifikant (Wilcoxon-Test: ZVT(t1) vs. ZVT(t0), Gruppe balancierte Anästhesie mit Sevofluran: $p < 0,068$ / ZVT(t1) vs. ZVT(t0), Gruppe TIVA: $p < 0,185$). Die Untersuchungsergebnisse sind der Tabelle 9 zu entnehmen.

	Balancierte Anästhesie mit Sevofluran Gruppen 1 und 3 N =40		TIVA Gruppen 2 und 4 N =40		
	Benötigte Zeit (s)	Wilcoxon-Test vs. (t0)	Benötigte Zeit (s)	Wilcoxon-Test vs. (t0)	Mann-Whitney-U- Test
	Median (Min.-Max.)	p-Wert	Median (Min.-Max.)	p-Wert	p-Wert
ZVT (t0)	72 (47 – 151)		70 (49 – 157)		0,679
ZVT (t1)	71 (47 – 147)	0,672	70 (48 – 136)	0,884	0,817
ZVT (t2)	70 (44 – 117)	0,068	69 (48 – 132)	0,185	0,741

Tabelle 9: Postoperative Daten des Zahlenverbindungstestes der Hauptnarkosegruppen im Vergleich zum Ausgangswert
(TIVA = total intravenöse Anästhesie, N = Anzahl, Min. = Minimum, Max. = Maximum)

4.4.3 Daten des Aldrete-Scores

Die vorliegende Untersuchung ergab, dass 14 Patientinnen der Gruppe 1 (S/A) (70%) und 13 der Gruppe 3 (S/R) (65%) sowie 13 Patientinnen der Gruppe 2 (P/A) (65%) und 12 der Gruppe 4 (P/R) (60%) 2 Stunden postoperativ, d.h. vor dem Verlassen des Aufwachraumes, die volle Punktzahl des Aldrete-Scores (10 Punkte) erreichten. Die übrigen Patientinnen wurden aufgrund ihrer noch leicht eingeschränkten Vigilanz mit 9 Punkten bewertet.

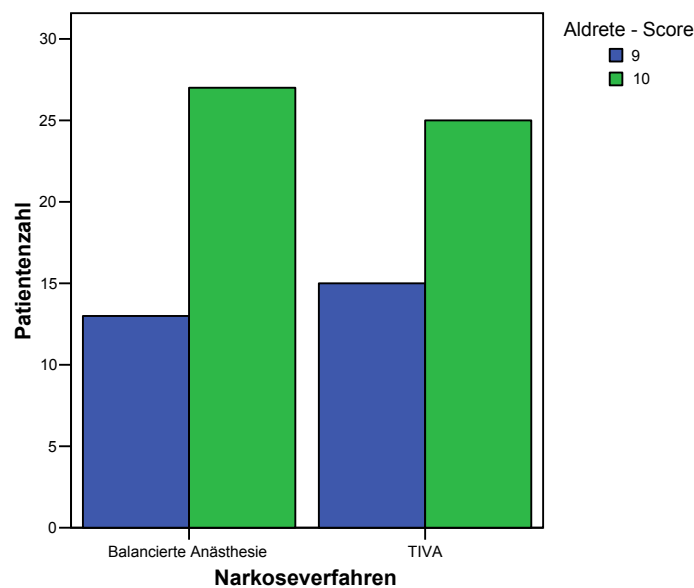


Diagramm 4: Aldrete-Score 2 Stunden postoperativ

Das Diagramm 4 zeigt keine signifikanten Unterschiede beim Scoring nach Aldrete am Messzeitpunkt (t1) hinsichtlich der Untersuchung zwischen den Anästhesie-hauptgruppen balancierte Anästhesie mit Sevofluran und TIVA (Chi-Quadrat-Test nach Pearson: Aldrete-Score (t1), balancierte Anästhesie mit Sevofluran vs. TIVA: $p = 0,639$).

Vier Stunden postoperativ erreichten nunmehr 90 % der Patientinnen aller Gruppen einen Score von 10 Punkten. Jeweils zwei Patientinnen der Untersuchungsgruppen 1-4 waren nur auf Ansprache erweckbar und erhielten daher insgesamt 9 Punkte.

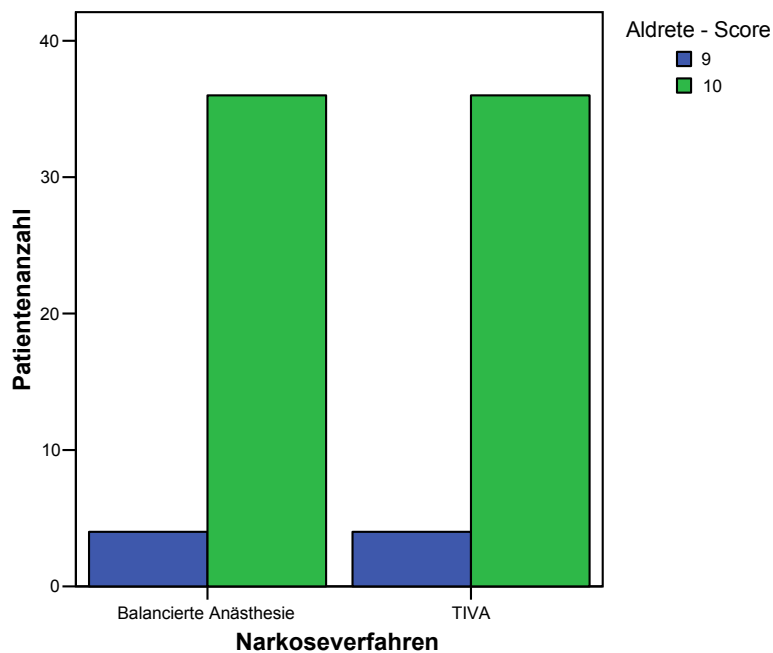


Diagramm 5: Aldrete-Score 4 Stunden postoperativ

Beim Vergleich der Scores innerhalb der beiden Hauptuntersuchungsgruppen TIVA und balancierter Anästhesie erweist sich die weitere Erholung des physischen Zustandes der Patientinnen 4 Stunden postoperativ als signifikant im Vergleich zu dem Wert nach 2 Stunden (McNemar-Test: Aldrete-Score (t2) vs. Aldrete-Score (t1), Gruppe balancierte Anästhesie mit Sevofluran: $p = 0,012$ / Aldrete-Score (t2) vs. Aldrete-Score (t1), Gruppe balancierte Anästhesie mit Sevofluran: $p = 0,001$).

4.5 Narkoserelevante Nebenwirkungen

4.5.1 Shivering

In der vorliegenden Studie erfolgte unmittelbar ab Narkoseausleitung sowie während der gesamten Aufwachraumzeit die klinische Beobachtung der Patientinnen, um Shivering (Zittern) diagnostizieren zu können. Wie aus Tabelle 10 ersichtlich, gab es zwischen den 4 Einzelgruppen und den Anästhesiehauptgruppen hinsichtlich des Auftretens von Shivering keine Unterschiede. Die Inzidenz von Shivering war in der vorliegenden Arbeit mit insgesamt je einem Fall pro Untersuchungsgruppe sehr gering.

	Balancierte Anästhesie mit Sevofluran Gruppen 1 und 3 N = 40		TIVA Gruppen 2 und 4 N = 40	
	Gruppe 1 (S/A) N = 20	Gruppe 3 (S/R) N = 20	Gruppe 2 (P/A) N = 20	Gruppe 4 (P/R) N = 20
Inzidenz von Shivering / Gruppe	1	1	1	1
Inzidenz von Shivering / Hauptgruppe	2		2	

Tabelle 10: Inzidenz von Shivering
(TIVA = total intravenöse Anästhesie, S/A = Sevofluran/Alfentanil, P/A = Propofol/Alfentanil, S/R = Sevofluran/Remifentanil, P/R = Propofol/Remifentanil, N = Anzahl)

In allen vier Fällen mit postoperativen Shivering war die Symptomatik innerhalb weniger Minuten spontan regredient.

4.5.2 PONV (postoperative Übelkeit und Erbrechen)

Alle Patientinnen wurden im Aufwachraum, vier Stunden postoperativ sowie am Folgetag der Operation nach dem Auftreten von PONV befragt. Hinsichtlich der Inzidenz von postoperativer Übelkeit und Erbrechen ergaben sich zwischen den zu vergleichenden Narkoseverfahren TIVA und balancierter Anästhesie mit Sevofluran keine wesentlichen Unterschiede (s. Tabelle 11). So traten in den Gruppen 1 und 3 (balancierte Anästhesie) Übelkeit und Erbrechen im Verhältnis von 5 zu 3 Fällen und in den TIVA-Gruppen 2 und 4 in einem Verhältnis von 5 zu 2 Fällen auf.

	Balancierte Anästhesie mit Sevofluran Gruppen 1 und 3 N = 40		TIVA Gruppen 2 und 4 N = 40	
	Gruppe 1 (S/A) N = 20	Gruppe 3 (S/R) N = 20	Gruppe 2 (P/A) N = 20	Gruppe 4 (P/R) N = 20
Inzidenz Übelkeit / Gruppe	2 (10%)	3 (15%)	3 (15%)	2 (10%)
Inzidenz Erbrechen / Gruppe	2 (10%)	1 (5%)	1 (5%)	1 (5%)

Tabelle 11: Inzidenz von Übelkeit und Erbrechen
(TIVA = total intravenöse Anästhesie, S/A = Sevofluran/Alfentanil, P/A = Propofol/Alfentanil, S/R = Sevofluran/Remifentanil, P/R = Propofol/Remifentanil, N = Anzahl)

4.6 Postoperativer Schmerzmittelbedarf

Zur postoperativen Schmerztherapie im Aufwachraum wurde ausschließlich das Opioidanalgetikum Piritramid verwendet. Die Patientinnen erhielten durch das im Aufwachraum tätige Pflegepersonal repetierend Piritramid-Boli von jeweils 2 mg, bis eine weitgehende Schmerzfreiheit ($VAS \leq 4$) erreicht war. Die Zeitpunkte der ersten Schmerzmittelanforderung bezogen auf das Operationsende sowie die applizierte Piritramidmenge (mg) wurden im Studienprotokoll registriert (Tabelle 12).

	Gruppe 1 S/A N = 6	Gruppe 2 P/A N = 7	Gruppe 3 S/R N = 9	Gruppe 4 P/R N = 8
	Median (Min.-Max.)	Median (Min.-Max.)	Median (Min.-Max.)	Median (Min.-Max.)
Piritramiderstanforderung (min)	14 (3 - 60)	15 (1 - 45)	7 (2 - 15)	5 (2 - 25)
mittlere Piritramidmenge (mg)	2 (2 - 4)	2 (2 - 8)	4 (2 - 10)	4 (2 - 16)

Tabelle 12: Postoperative Piritramiderstanforderung und Piritramidbedarf
(S/A = Sevofluran/Alfentanil, P/A = Propofol/Alfentanil, S/R = Sevofluran/Remifentanil,
P/R = Propofol/Remifentanil, N = Anzahl, Min. = Minimum, Max. = Maximum)

Insgesamt sechs Patientinnen der Gruppe 1, sieben Patientinnen der Gruppe 2, neun Patientinnen der Gruppe 3 und acht Patientinnen der Gruppe 4 benötigten zur postoperativen Schmerztherapie das Opioidanalgetikum Piritramid (Chi-Quadrat nach Pearson: Anzahl der Patientinnen die Piritramid benötigten, Gruppen 1-4: $p = 0,785$).

	Balancierte Anästhesie mit Sevofluran Gruppen 1 und 3 N = 15	TIVA Gruppen 2 und 4 N = 15	Mann-Whitney-U-Test
	Median (Min.-Max.)	Median (Min.-Max.)	p - Wert
Piritramiderstanforderung (min)	7 (2 – 60)	6 (1 – 45)	0,835
Piritramidmenge (mg)	4 (2 – 10)	4 (2 – 16)	0,803

Tabelle 13: Postoperative Piritramiderstanforderung und Piritramidbedarf erfasst nach den Hauptnarkoseverfahren
(TIVA = total intravenöse Anästhesie, S/A = Sevofluran/Alfentanil, P/A = Propofol/Alfentanil, S/R = Sevofluran/Remifentanil, P/R = Propofol/Remifentanil, N = Anzahl, Min. = Minimum, Max. = Maximum)

Wie aus Tabelle 13 ersichtlich, zeigen sich weder beim Zeitpunkt der ersten Anforderung von Piritramid (Mann-Whitney-Test: Piritramiderstandorderung, balancierte Anästhesie mit Sevofluran vs. TIVA: $p = 0,835$) noch beim Opioidverbrauch (Mann-Whitney-U-Test: Piritramidmenge, balancierte Anästhesie mit Sevofluran vs. TIVA: $p = 0,803$) signifikante Unterschiede zwischen den beiden Hauptnarkoseverfahren.

	Alfentanilgruppen Gruppen 1 und 2 N = 13	Remifentanilgruppen Gruppen 3 und 4 N = 17	Mann-Whitney-U-Test
	Median (Min.-Max.)	Median (Min.-Max.)	p - Wert
Piritramiderstanforderung (min)	15 (1 - 60)	6 (2 - 25)	0,215
Piritramidmenge (mg)	2 (2 - 8)	4 (2 - 16)	0,086

Tabelle 14: Postoperative Piritramiderstanforderung und Piritramidbedarf in Abhängigkeit vom dem zur Narkose verwendeten Opioid
(N = Anzahl, Min. = Minimum, Max. = Maximum)

Beim Vergleich der Versuchsgruppen unter Berücksichtigung des zur Narkose verwendeten Opioides (s. Tabelle 14) wurde das zur postoperativen Schmerztherapie verwendete Analgetikum Piritramid in den Alfentanilgruppen von 13 Patientinnen und in den Remifentanilgruppen von 17 Patientinnen benötigt. Piritramid wurde in den Gruppen 1 und 2 (Alfentanil) im Mittel erst 15 min postoperativ, in den Gruppen 3 und 4 (Remifentanil) bereits 6 min nach Beendigung der Operation angefordert (Mann-Whitney-Test: Erstanforderung Piritramid, Alfentanilgruppen vs. Remifentanilgruppen: $p = 0,215$). Der durchschnittliche postoperative Piritramidbedarf war in den Remifentanilgruppen mit 4 mg/Patientin praktisch doppelt so hoch wie unter Verwendung des Opiodanalgetikums Alfentanil mit 2 mg/Patientin (Mann-Whitney-U-Test: Piritramidmenge, Alfentanilgruppen vs. Remifentanilgruppen: $p = 0,086$). Nach dem zweistündigen Aufenthalt im Aufwachraum konnten alle Patientinnen bei normotonen und normofrequenten Kreislaufverhältnissen sowie weitgehender Schmerzfreiheit ($VAS \leq 4$) auf die Normalstation verlegt werden.

4.7 Einschätzung der Narkose durch die Patientinnen

Am Folgetag der Operation wurden die Patientinnen unmittelbar vor der Entlassung in die Häuslichkeit gebeten, die Narkose mittels Zensur zwischen 1 (sehr gut) und 5 (sehr schlecht) zu bewerten [57,86]. Unabhängig vom angewendeten Anästhesieverfahren waren die meisten Probanden mit ihren Narkosen und der postoperativen Betreuung im Aufwachraum sehr zufrieden. So gaben 34 Patientinnen der Gruppen 1 und 3 (balancierte Anästhesie) und 36 Patientinnen der Gruppen 2 und 4 (TIVA) gute (Note 2) bis sehr gute (Note 1) Bewertungen ab. Aufgrund der Beeinträchtigung des Wohlbefindens durch postoperative Schmerzen, Übelkeit und Erbrechen wurden die Narkosen von 7 Patientinnen als befriedigend (Note 3) und von weiteren 3 Patientinnen als genügend (Note 4) eingestuft.

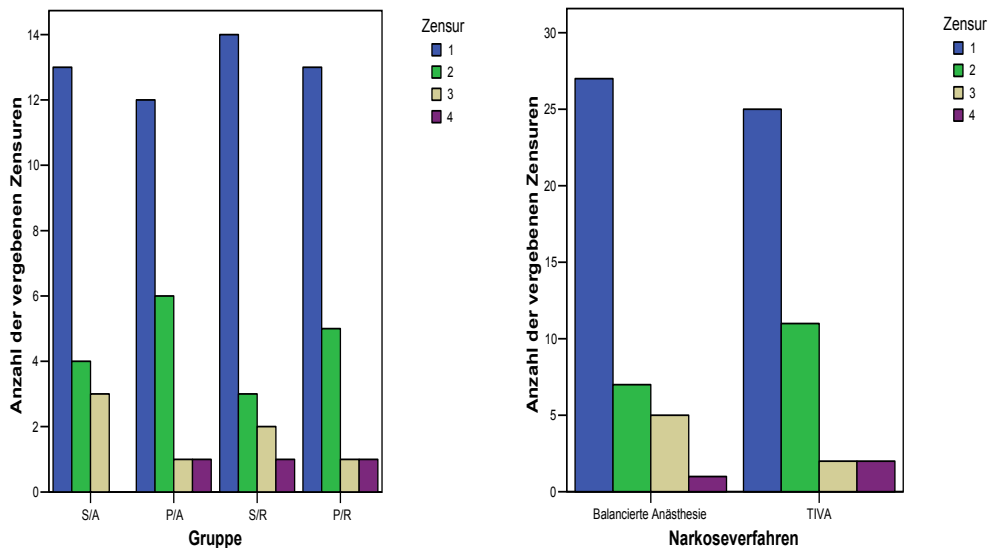


Diagramme 6 und 7: Einschätzung der Narkose durch die Patientinnen bezogen auf Narkosegruppen und Hauptnarkoseverfahren

Statistisch gab es keine signifikanten Unterschiede bei der Verteilung der Zensuren in den Gruppen 1 bis 4 (Chi-Quadrat-Test nach Pearson: Zensurenverteilung der Gruppen 1 bis 4: $p = 0,922$) sowie in den beiden Hauptgruppen (Chi-Quadrat-Test nach Pearson: Zensurenverteilung der Hauptgruppen TIVA vs. balancierte Anästhesie mit Sevofluran: $p = 0,460$).

5. Diskussion

Verbesserte Operationstechniken sowie der zunehmende Kostendruck im Gesundheitswesen tragen dazu bei, dass immer mehr operative Eingriffe, die traditionell unter stationären Bedingungen erfolgten, heute ambulant bzw. mit möglichst kurzer stationärer Verweildauer durchgeführt werden [56]. Zur Narkoseführung werden daher moderne Narkosemedikamente mit pharmakokinetischen Eigenschaften benötigt, welche die exakte Steuerung der Narkosetiefe zu jedem Zeitpunkt der Operation erlauben. Die Anforderung an eine gut steuerbare Narkose sind eine schnelle, exzitationsfreie Einschlafphase, möglichst geringe hämodynamische Nebenwirkungen während der Narkoseeinleitung und Aufrechterhaltung, eine ausreichende Anästhesietiefe mit entsprechender Reflexdämpfung und eine fehlende Kumulation der verwendeten Narkosesubstanzen. Die daraus resultierende kurze Aufwachphase mit rascher postnarkotischer Erholung kann entscheidend zur Verkürzung der Wechselzeiten zwischen den Eingriffen sowie einer Minimierung der postanästhetischen Überwachungszeit beitragen. Neben Propofol und Alfentanil zeichnen sich besonders moderne Narkosemedikamente wie Remifentanil und Sevofluran durch eine kurze Wirkdauer und gute Steuerbarkeit aus und erfüllen damit die oben genannten Anforderungen.

In der vorliegenden Studie wurde ein direkter Vergleich zwischen einer total intravenösen Anästhesie (TIVA) mit Propofol und Remifentanil/Alfentanil und einer balancierten Narkose mit Sevofluran/Luft und Remifentanil/Alfentanil vorgenommen, wobei die Ergebnisse zeigen, dass sich sowohl die TIVA als auch die balancierte Anästhesie unter Verwendung moderner kurzwirksamer Anästhetika durch eine gute Steuerbarkeit und geringe Beeinflussung hämodynamischer Parameter ausweisen und sich somit gleichermaßen zur Anästhesie für kurze gynäkologische Eingriffe eignen.

5.1 Kreislaufvariablen

Zur intravenösen Narkoseeinleitung wurden in den Gruppen 1 und 2 jeweils 15 µg/kg Alfentanil als Bolus appliziert und in den Gruppen 3 und 4 eine Remifentanilinfusion mit 0,2 µg/kg×min gestartet. Die alleinige Opioidgabe führte zunächst zu keinem signifikanten Blutdruckabfall. Nach zwei Minuten wurde in allen Gruppen 1 mg/kg Propofol injiziert. Unmittelbar nach Propofolapplikation fiel der arterielle Blutdruck unabhängig vom zuvor verwendeten Opioid hochsignifikant im Vergleich zum Ausgangswert ab. Analog zum Blutdruckverhalten senkte die Narkoseinduktion mit Propofol ebenso hochsignifikant die Herzrate. Ursächlich für den Blutdruck- und Herzfrequenzabfall sind die gefäßdilatierenden und kardiodepressiven Effekte von Propofol [76,84,114,116]. Der Blutdruckabfall ist umso größer, je höher die Propofoldosis ist und je schneller die Injektion vorgenommen wird [123]. Ebenso wie das Hypnotikum Propofol senken auch die Opiode Alfentanil und Remifentanil bei der intravenösen Anwendung synergistisch zu Propofol dosisabhängig den Blutdruck und die Herzfrequenz [96,109], besonders bei sehr rascher Applikation bzw. Bolusgabe. Zur Narkoseeinleitung wurde daher bei dieser Untersuchung auf die Bolusgabe von Remifentanil verzichtet und die initiale Dosis kontinuierlich über zwei Minuten infundiert. Kreislaufreaktionen auf Schmerzreize blieben bei Operationsbeginn weitgehend aus, was auf eine ausreichende Opioiddosierung schließen lässt [22].

In der Gruppe 2 (Propofol/Alfentanil) waren an den Messzeitpunkten t6 bis t9 signifikant höhere Blutdruckwerte zu verzeichnen als bei den übrigen Untersuchungsgruppen. Verantwortlich für diesen hämodynamischen Verlauf ist am ehesten das Auftreten von beginnenden Weckreaktionen, begünstigt durch die diskontinuierliche Applikationsform beider verwendeter Anästhetika (Alfentanil und Propofol). Ein Anstieg der Herzfrequenz war in diesem Zusammenhang nicht zu verzeichnen. Nach dem Erwachen aus der Narkose zeigten die Patientinnen aller Gruppen eine Erholung hinsichtlich ihrer arteriellen Mitteldruckwerte tendierend zum Ausgangswert. Das nach Narkoseeinleitung erreichte Niveau der Herzfrequenz blieb während des gesamten intraoperativen Verlaufes in allen Versuchsgruppen signifikant unter dem der präanästhetischen Ausgangswerte.

Die Herzfrequenz wurde im Anästhesieverlauf wesentlich durch das verwendete Opioid beeinflusst. Dabei lag die mittlere Herzrate in den Gruppen 3 und 4 unter Verwendung des kontinuierlich applizierten Opioides Remifentanil im fortgeschrittenen Operationsverlauf (t7 - t9) signifikant unterhalb der in den Gruppen 1 und 2, bei denen Alfentanil diskontinuierlich appliziert wurde [22,106]. Tachykardieneigungen auf operative Stimuli bzw. kompensatorische Tachykardien, die normalerweise auf eine medikamentös induzierte Hypotonie reflektorisch folgen würde, waren nicht zu beobachten. Durch die Anwendung von Remifentanil oder Alfentanil kommt es wie bei allen μ -Opioidrezeptoragonisten zu einer zentral vermittelten Steigerung des Vagotonus, deren Folge dann Bradykardie und Hypotonie sein können [78]. Durch Propofol kann es zu einem „Resetting“ des Baroreflexes kommen, so dass Blutdruckabfälle ohne Anstieg der Herzfrequenz auftreten können [28].

Sevofluran beeinflusst wie alle anderen Inhalationsanästhetika dosisabhängig den arteriellen Blutdruck durch direkte kardiale und vaskuläre Effekte sowie durch indirekte Wirkungen auf das autonome Nervensystem. Manohar et al. [83] zeigten, dass Halothan und Isofluran den arteriellen Mitteldruck stärker senkten als äquipotente Dosen von Sevofluran. Unter Verwendung von Sevofluran kam es bei koronaren Risikopatienten aufgrund der nur geringen koronardilatierenden Potenz des Volatilums zu einer Reduktion der Inzidenzen von Myokardischämien und Herzinfarkten [101]. Ein sog. „Coronary-steal“-Phänomen mit Flusssteigerungen in normalen Koronararterien durch arterielle Vasodilatation im Vergleich zu stenosierten Gefäßen („Steal-Effekt“) scheint unter Sevofluran nicht vorzukommen. Kersten et al. [70] konnten im Tiermodell keine Reduktion des Blutflusses in ischämiebedrohten Arealen nachweisen. Aktuelle Untersuchungen [30] weisen darauf hin, dass sich bei aortokoronaren Bypassoperationen durch eine nur zehnminütige Präkonditionierung mit Sevofluran das Ausmaß sowohl von myokardialen als auch renalen Funktionsstörungen signifikant reduzieren lässt. Bezüglich der Herzfrequenz finden sich unter Anwendung von Sevofluran selbst bei Konzentrationen von > 1 MAC keine oder nur geringe Veränderungen der Herzfrequenz [58].

Im Rahmen der vorliegenden Studie konnte allerdings gezeigt werden, dass bei der Kombination von Sevofluran/Remifentanil im Anästhesieverlauf signifikant niedrigere Herzfrequenzen auftraten als bei der Verwendung von Sevofluran/Alfentanil, was vermutlich dem verwendeten Opioid geschuldet ist.

Die hämodynamische Stabilität ist ein entscheidendes Kriterium für die Wahl eines Anästhetikums bzw. die Kombination von Anästhetika, insbesondere bei kardialen und/oder zerebralen Risikopatienten. Aufgrund des präoperativen Stresszustandes und der damit verbundenen gesteigerten Kreislauftsituation erreichten die Patientinnen aller Gruppen nach dem Erwachen ein hämodynamisches Niveau, das signifikant unter dem der Ausgangswerte lag und somit als ein Indikator für postoperatives Wohlbefinden, Entspannung und Schmerzfreiheit gewertet werden darf. Da es sich in dieser Studie vorwiegend um kleinere Eingriffe mit resultierend geringen bis mäßigen Schmerzen handelte, waren überschießende hypertone oder tachykarde Kreislaufreaktionen auch während des Aufenthaltes im Aufwachraum nicht zu beobachten.

5.2 Klinische Narkosedaten

Die Zeit vom Beginn der Propofolgabe bis zum Bewusstseinsverlust (Einleitungszeit) betrug in allen Gruppen im Mittel 33 s, die zum Einschlafen benötigte Propofoldosis ca. 1 mg/kg. Aufgrund der starken analgetischen Potenz [64] des in der Gruppe 3 (S/R) verwendeten Remifentanils war die zur Narkoseaufrechterhaltung erforderliche endtidale (et) Sevoflurankonzentration in dieser Gruppe signifikant reduziert im Vergleich zum Sevofluranbedarf in der Gruppe 1 (S/A) unter Alfentanilapplikation (0,74 Vol% et vs. 1,2 Vol% et).

In den TIVA-Gruppen erfolgte die Narkoseaufrechterhaltung mit Propofol nicht kontinuierlich per infusionem, sondern bedarfsadaptiert in Bolusform. Die intermittierende Gabe von Propofol bei Kurzeingriffen stellt eine im klinischen Alltag gebräuchliche Applikationsweise dar. Daher wurde in dieser Studie bewusst auf eine kontinuierliche Infusion dieses Medikamentes verzichtet. Unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Operationszeiten in diesen Gruppen entsprach die im Verlauf der Narkose diskontinuierlich applizierte Gesamtmenge an Propofol dem Verbrauch wie bei kontinuierlicher Injektion mit einer durchschnittlichen Rate von 6 m/kg×h in der Gruppe 2 (P/A) bzw. von 4,7 m/kg×h in der Gruppe 4 (P/R). Entsprechend zum verminderten Sevofluranbedarf war auch der Propofolverbrauch unter Remifentanilinfusion tendenziell geringer, wenn auch statistisch nicht signifikant. Eine weitere Reduktion des Propofolverbrauches wurde durch den Anästhesisten selbst unterbunden, um das Auftreten eines intraoperativen Wachheitserlebnisses (Awareness) nicht zu provozieren. Keine der Patientinnen berichtete postoperativ, weder spontan noch auf gezieltes Nachfragen hin, über Awareness, mit dem nach Literaturangaben in einer Häufigkeit von 0,2 – 3% [51] bei derartigen Narkosen zu rechnen ist. Intraoperative Wachheitserlebnisse sind bekannte Phänomene besonders bei TIVA aber auch bei Inhalationsnarkosen bzw. balancierten Anästhesien [48]. Ein überschwelliger chirurgischer Reiz beziehungsweise eine kurzzeitig zu geringe Narkosetiefe kann ohne vorherige Ankündigung zu Spontanbewegungen führen. Aber auch eine nicht durch Bewegungen sichtbare Wachheit ist beim nicht-relaxierten Patienten ist durchaus möglich.

Nach Schwender et al. [107] treten Wachheitserlebnisse vor allem bei intravenösen Anästhesien auf. Er führte dies darauf zurück, dass die bei dieser Narkoseform verwendeten Substanzgruppen spezifische Wirkungen an bestimmten ZNS-Rezeptoren besitzen, während Substanzen wie volatile Anästhetika eher eine unspezifische Blockade von Reizaufnahme und Verarbeitung bewirken und damit die primäre akustische Reizverarbeitung vollständig unterdrücken können. Nach Bagshaw [8] kommt es bei der Anwendung von Remifentanyl zu einer im Vergleich zu anderen Opioiden besonders guten Abschirmung gegenüber nozizeptiven Stimuli. Dadurch kann eine neurophysiologische Aktivierung im Sinne einer intraoperativen Aufwachreaktion reduziert, allerdings nicht sicher verhindert werden [56].

5.3 Aufwachverhalten

Zur Prämedikation von Jugendlichen und Erwachsenen hat sich im klinischen Alltag die orale Applikation von Midazolam (Dormicum®) bewährt. Besonders bei kurzen operativen Eingriffen und/oder höheren Dosierungen von Midazolam kann die pharmakologische Wirkung nach oraler Applikation jedoch weit über die Operationsdauer hinausreichen und so das Aufwachverhalten entscheidend negativ beeinflussen [11,24,34,35,99]. Nach Pandit et al. wäre eine intravenöse Prämedikation im OP-Vorbereitungsraum wegen der günstigeren Pharmakokinetik und der damit verbundenen schnelleren postoperativen Erholung bei ambulanten Eingriffen der oralen Prämedikation vorzuziehen [93]. Bei dieser Methodik besteht jedoch die Gefahr, dass die Erwartungshaltung vieler Patienten enttäuscht wird, bereits angst – und stressfrei im Operationssaal einzutreffen.

Um die einzelnen Narkosegruppen hinsichtlich ihrer Aufwachzeiten miteinander vergleichen zu können, wurden alle Patientinnen immer 30 ± 5 min vor Operationsbeginn mit Midazolam oral prämediziert. Weiterhin wurde in allen Gruppen die mittlere Operationsdauer, d.h. die Zeit vom Beginn der Narkoseuntersuchung bis zur Beendigung aller Manipulationen am Patienten, untersucht. In der Gruppe 1 lag die mediane Operationszeit bei 420 s, in der Gruppe 2 bei 535 s, in der Gruppe 3 bei 510 s und in der Gruppe 4 bei 480 s. Da sich die einzelnen Gruppen hinsichtlich ihrer Operationsdauer nicht signifikant unterscheiden (Kruskal-Wallis-Test: $p = 0,711$), ist die Voraussetzung für eine Vergleichbarkeit der Aufwachzeiten gegeben. Die vorliegende Studie kommt zu dem Ergebnis, dass die Patientinnen sowohl nach TIVA als auch balancierter Anästhesie rasch aus der Narkose erwachten. Beide Narkosemethoden erwiesen sich für den klinischen Routinebetrieb als gut handhabbar. Die Patientinnen der TIVA-Gruppen erwachten signifikant schneller aus der Narkose und waren ebenfalls signifikant schneller orientiert (Nennen von Namen und Geburtsdatum) als die der Gruppen nach balancierter Anästhesie (s. Tabelle 7).

Diese Befunde decken sich mit denen aus der Literatur: In Untersuchungen an Patientinnen, welche sich einem laparoskopischen gynäkologischen Eingriff unterziehen mussten [12], konnten signifikant schnellere Aufwachzeiten unter Propofol/Remifentanil nachgewiesen werden, als nach einer Inhalationsanästhesie mit Sevofluran. Ebenso zeigten Schmidt et al. [105], dass die TIVA mit Propofol und Remifentanil bei Säuglingen, Kindern und Jugendlichen (Alter 6 Monate -16 Jahre) ein gleichwertiges Anästhesieverfahren zur balancierten Anästhesie darstellt, wobei es in der TIVA-Gruppe zu signifikant kürzeren Aufwachzeiten kam.

Bislang wurde die TIVA mit Propofol als besonders vorteilhaft gegenüber einer balancierten Anästhesie mit einem Volatilum (wie z.B. Sevofluran) bezüglich des Aufwachverhaltens angesehen. In einer multizentrischen Studie von Dubin et al. [37] wurde das Erwachen und die Erholung nach Anästhesie vergleichend zwischen Propofol und Sevofluran untersucht. Bei gleicher Anästhesiedauer führte Sevofluran jedoch zu kürzeren Aufwachzeiten als Propofol. Deutlich sind die Unterschiede vor allem nach langdauernden Eingriffen. Hier waren die Aufwachzeiten nach Sevofluran von der Gesamtdosis (MAC-Stunden) unabhängig, d.h. die Aufwachzeiten entsprachen auch nach Applikation über mehrere Stunden (4-6 MAC-Stunden) denen nach kürzeren Narkosen [58]. Gemessen an den Aufwachzeiten war Sevofluran auch hierbei dem Propofol überlegen. Rowbotham et al. [102] haben in Untersuchungen mit Remifentanil in Kombination mit Propofol oder einem volatilen Anästhetikum gezeigt, dass das Erwachen nach Kombination mit einem Volatilum in hypnotischer Konzentration (MAC_{awake}) insgesamt schneller und vor allen vorhersehbarer erfolgte als bei der Kombination mit Propofol. In einer 1995 veröffentlichten Studie verglichen Kovac et al. [71] ein balanciertes Narkoseverfahren unter Anwendung von Remifentanil bzw. Alfentanil. Die Ergebnisse dieser Studie zeigten jedoch keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Zeitdauer bis zum Beginn einer ausreichenden Spontanatmung, zur Extubation und der Befolgung einfacher Kommandos zwischen beiden Gruppen.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass eine Inhalationsanästhesie mit Sevofluran, aufgrund der pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Eigenschaften der Substanz, bezüglich der hämodynamischen Stabilität sowie des Aufwachverhaltens heutzutage eine sinnvolle Alternative zu der TIVA darstellt.

5.4 Postnarkotische psychomotorische und kognitive Erholung

5.4.1 Der Zahlenverbindungstest

Beim ZVT handelt es sich um ein einfach durchführbares Paper-pencil-Verfahren. Aufgabe der Testperson ist es, unter Zeitdruck Zahlen von 1-90 in aufsteigender Reihenfolge zu verbinden, die auf einem Papier angeordnet sind. Da dieser Test einfach am Patientenbett durchführbar ist, wurde er bereits mehrfach zu Untersuchungen der psychomotorischen Erholung nach Narkosen angewendet [80,108]. Die Untersuchungsergebnisse des Zahlenverbindungstests zeigen, dass die kognitiven Leistungen durch die angewendeten Narkoseverfahren TIVA bzw. balancierte Anästhesie mit Sevofluran nach vier Stunden praktisch nicht mehr beeinträchtigt waren. Offensichtlich werden kognitive Funktionen durch die Anästhesieform nicht unterschiedlich beeinflusst. O'Dwyer et al. [92] führten bei ihren Patienten prä- und postoperativ sehr aufwendige Vigilanztests durch. In Analogie zu den Resultaten des Zahlenverbindungstests der vorliegenden Untersuchung konnten keine signifikanten Gruppenunterschiede nachgewiesen werden. Eine Voraussetzung für die zügige Durchführung des ZVT ist das subjektive Wohlbefinden der Versuchspersonen in der unmittelbaren postoperativen Phase, denn die Ergebnisse im ZVT sind in einem entscheidenden Maße von der momentanen Leistungsbereitschaft der Probanden abhängig. Es ist also möglich, dass Patienten im Anschluss an eine Operation z.B. schmerzbedingt oder aufgrund von PONV ein verändertes aktuelles Leistungsbemühen haben und dadurch langsamere Testergebnisse erzielen.

Im Rahmen der vorliegenden Studie war die überwiegende Anzahl der Patientinnen mit ihren Narkosen, in erster Linie wegen der geringen Inzidenz anästhesiebedingter Nebenwirkungen, sehr zufrieden. Damit war eine entscheidende Voraussetzung für eine konzentrierte und rasche Durchführung der postoperativen Tests gegeben.

5.4.2 Daten des Aldrete - Scores

Der Aufwachscore nach Aldrete und Kroulik (erstmalig 1970 vorgestellt) dient der objektiven Einschätzung des postoperativen Aufwachverhaltens. Der Aldrete-Score überprüft vornehmlich den postnarkotischen physischen Zustand des Patienten und ist nicht für die Beurteilung der kognitiven Funktionen konzipiert worden. Auch dieser Test wird gerne zum Vergleich der postnarkotischen Erholung nach verschiedenen Narkosemethoden oder zur Einschätzung der Entlassungsfähigkeit nach ambulanten Operationen herangezogen [11, 118, 119]. Nachteile dieses Testverfahrens für wissenschaftliche Fragestellungen liegen in der nur groben Beurteilbarkeit der Verfassung des Patienten aufgrund der Einteilung in 0, 1 und 2 Punkte pro Parameter sowie deren mögliche gegenseitige Beeinflussung. Außerdem sind die jeweiligen Kriterien von ihrer Bedeutsamkeit her unterschiedlich zu bewerten. In Bezug auf die Sauerstoffsättigung sollte zum Verlegungszeitpunkt die volle Punktzahl als unabdingbare Voraussetzung zur Entlassung aus dem Aufwachraum erreicht sein. Der Parameter Vigilanz hingegen ist nicht so kritisch zu bewerten. Viele Patienten sind müde und schlafen (= 1 Punkt), können aber trotzdem auf die periphere Station verlegt werden, wenn sie prompt erweckbar sind. Wichtig für den Entlassungszeitpunkt sind eine ausreichende Atmung, eine Sauerstoffsättigung von 92% ohne zusätzliche Sauerstoffzufuhr und ein adäquater Blutdruck. Die vorliegende Untersuchung zeigte, dass 2 Stunden postoperativ, d.h. vor dem Verlassen des Aufwachraumes 60-70%, nach weiteren 2 Stunden 90% der Patientinnen aller Gruppen die volle Punktzahl im Aldrete-Score (10 Punkte) erreichten.

5.5 Narkoserelevante Nebenwirkungen

Die nach Operationen auftretenden Befindlichkeitsstörungen oder Nebenwirkungen wie Übelkeit und Erbrechen, Wundschmerzen und Shivering sind ausschlaggebend für die Zeitdauer und den Aufwand der postoperativen Überwachung und Therapie. Das Ausmaß dieser Nebenwirkungen hat damit auch einen entscheidenden Einfluss auf die Akzeptanz des jeweiligen Narkoseverfahrens und die Patientenzufriedenheit. In den folgenden Abschnitten werden die narkoserelevanten Befindlichkeitsstörungen diskutiert.

5.5.1 Shivering

Shivering (Zittern) wird postoperativ während der frühen Erholungsphase einer Narkose beobachtet [66,88]. Shivering wird als sichtbare Faszikulationen oder Tremor des Gesichts, Nackens, Kopfes, Oberkörpers und der Extremitäten definiert [115], die länger als 15 Sekunden andauern und zwischen denen unregelmäßige, intermittierende Entspannungsphasen liegen [112]. Bis heute besteht Unklarheit über den genauen pathophysiologischen Entstehungsmechanismus.

Der Mensch versucht, auch bei wechselnden Umgebungstemperaturen, seine Körpertemperatur bei 37°C konstant zu halten. Die thermostatische Sollwerteinstellung erfolgt in den thermoregulatorischen Zentren über Thermorezeptoren des Hypothalamus. Während einer Allgemeinanästhesie ist diese Thermoregulation jedoch aufgehoben. Ist die Körperkerntemperatur durch perioperativ verabreichte kalte Infusionen, Vasodilatation oder niedrige Umgebungstemperatur (Klimaanlage) bei fehlender Behandlung in Relation zum thermostatischen Sollwert zu niedrig, wird nach Abklingen der Anästhesie thermoregulatorisches Kältezittern bewirkt (Thermoregulationstheorie). In zahlreichen Studien zum Thema Shivering ließ sich jedoch kein Zusammenhang zwischen Körperkerntemperatur und Shivering nachweisen [29,59]. Vaughan [115] konnte anhand von 198 Patienten keinen signifikanten Temperaturunterschied zwischen Shivering- und Non-shivering-Patienten feststellen.

Nach Sessler [110] kann postoperatives Shivering auch infolge einer zentral ausgelösten neurologischen Störung auftreten. Im EMG stellt sich Shivering hier als Kombination aus pathologisch-spontaner Kloni und tonischer Aktivität dar, die nicht mit thermogenetischem Kältezittern gleichgesetzt werden kann. Es wird angenommen, dass Shivering durch die verwendeten Medikamente hervorgerufen wird (Theorie des zentral ausgelösten Shivering). Darüber hinaus wird in jüngster Zeit vermehrt auch nach genetischen Ursachen für postoperatives Shivering gesucht (Gentheorie nach Guo et al.) [55]. Den Einfluss der Anästhesietechnik auf die Inzidenz von postoperativem Shivering zeigten Horn et al. 1997 [60]. So shiverten Patienten nach einer Inhalationsanästhesie mit Isofluran signifikant häufiger als nach einer Propofolnarkose. Zusätzlich konnte die postoperative Shiveringinzidenz durch die intraoperative Applikation des α_2 - Adrenozeptoragonisten Clonidin sowohl nach totaler intravenöser Anästhesie als auch nach Inhalationsnarkose signifikant gesenkt werden. Apitzsch et al. [6] beobachteten eine erhöhte Inzidenz von Shivering nach balancierter Anästhesie mit Remifentanyl im Vergleich zu Alfentanyl. Aufgrund des extrem schnellen Abbaus der Substanz Remifentanyl kommt es zu ausgeprägteren sympathoadrenergen Reaktionen (Entzugssymptomatik) als bei anderen intraoperativ verwendeten Opiaten, deren Abbau langsamer erfolgt. In einer Studie von Juckenhöfel et al. [65] konnte eine erhöhte Shiveringinzidenz nach Remifentanyl im Vergleich zu intraoperativer Fentanylgabe hingegen nicht bestätigt werden. Zur weiteren Veranschaulichung der multifaktoriellen Genese des postoperativen Shiverings zeigte Crossley [27], dass junge Männer signifikant häufiger shiverten als junge Frauen und allgemein jüngere Patienten häufiger als ältere. Bei kurzen Anästhesiezeiten (bis 10 min) wird Shivering seltener beobachtet als bei länger als 30 min andauernden Narkosen [49].

Das Phänomen „Shivering“ wird von den Patienten oft als unangenehm und beunruhigend empfunden. Vital gefährdet sind jedoch alle Patienten mit reduzierter kardiovaskulärer und respiratorischer Funktion, da im Rahmen des Zitterns der Grundumsatz des Körpers gesteigert wird, wodurch der Sauerstoffverbrauch bis zu 400% und die Kohlendioxidproduktion bis zu 300% ansteigen kann. Die möglichen Folgen sind Organischämien auf Grundlage von Hypoxämie, Hyperkapnie und Azidose. Entsprechenden Ursachen sollte wenn möglich bereits prä- bzw. intraoperativ entgegengewirkt werden.

So sollte die Vermeidung von perioperativer Auskühlung durch Decken, Infusionsanwärmung oder Zufuhr von warmer Luft zur Routine des anästhesiologischen Alltags gehören. Aufgrund der kurzen Operationsdauer von durchschnittlich 8,5 Minuten [49], des nicht klimatisierten Operationssaales und einer nur begrenzten Infusionsmenge von 500 ml war in der vorliegenden Untersuchung nur bei insgesamt jeweils zwei Patientinnen der balancierten Anästhesiegruppen (Gruppe 1 und 3) bzw. der TIVA-Gruppen (Gruppe 2 und 4) Shivering zu beobachten. Da vorbestehende kardio-pulmonale Erkrankungen ein Ausschlusskriterium für die Studienteilnahme darstellten und das Muskelzittern in allen Fällen innerhalb weniger Minuten sistierte, waren spezielle therapeutische Interventionen nicht erforderlich.

5.5.2 PONV

Das Auftreten von postoperativer Übelkeit und Erbrechen (PONV = postoperative nausea and vomiting) ist auch heute noch ein ernst zu nehmendes Problem, das in der postoperativen Phase nicht nur eine Befindlichkeitsstörung für den Patienten, sondern z.B. durch Ruptur von Operationsnähten infolge hoher intrabdomineller Drücke ebenso eine Gefahr für das Operationsergebnis darstellen kann.

Die Koordination des Brechreflexes [13] erfolgt im Bereich der Formatio reticularis der Medulla oblongata. Hier sind verschiedene anatomische Strukturen funktionell zum sogenannten Brechzentrum zusammengefasst: motorische Vaguskerne, Nucleus ambiguus, Nucleus tractus solitarii und präsympathische Neurone. Der afferente Schenkel des Brechreflexes besteht aus zwei Anteilen, einem zentralen (Area postrema) und einem peripheren (vagale Afferenzen). Übelkeit und Erbrechen nach operativen Eingriffen sind ein seit langem bekanntes Problem. Bereits 1848 publizierte John Snow [111] eine erste Beschreibung dieses Beschwerdebildes und empfahl zur Therapie Wein und Opiumtinktur. Die Inzidenz von PONV liegt heute im Mittel bei 20-30% [4,23], kann aber in einzelnen Risikogruppen bis über 80% betragen.

Faktoren wie Alter, weibliches Geschlecht, Nichtraucherstatus, Ängstlichkeit, Reisekrankheit, eine bekannte PONV-Anamnese, die Verwendung von Lachgas sowie laparoskopische Operationstechniken disponieren zu postoperativer Übelkeit und Erbrechen [5]. Das Risiko für postoperative Übelkeit und Erbrechen ist bei gynäkologischen Eingriffen besonders hoch; z.T. wird hierbei eine PONV-Häufigkeit von bis zu 80% angegeben. Neben der bei Frauen per se höheren PONV-Anfälligkeit scheinen insbesondere nervale Afferenzen von Vagina, Zervix und Uterus eine auslösende Rolle zu spielen. Selbst für Abrasionen bzw. Kürettagen wird eine PONV-Inzidenz von 25-36% berichtet. Mit der Einführung neuer Anästhetika Anfang der neunziger Jahre sowie neuer Anästhesieverfahren wie der total intravenösen Anästhesie (TIVA) zeigt sich eine deutliche Tendenz zur Verringerung von PONV [15, 120, 5]. Die emetogene Potenz der zu Narkosezwecken eingesetzten Opioide, Fentanyl, Alfentanil und Sufentanil ist höchstwahrscheinlich gleich. Bei Remifentanyl könnten der rasche Esterasemetabolismus und die kurze Wirkdauer gewisse Vorteile hinsichtlich einer geringeren PONV-Inzidenz bieten [97]. Zur Narkoseeinleitung verabreichte niedrig dosierte Opioide haben einen eher geringen Einfluss auf PONV. Im Gegensatz dazu ist das Risiko für Übelkeit und Erbrechen bei der postoperativen Applikation von Opioiden verdoppelt.

Bei den volatilen Anästhetika konnten Forrest et al [45] in einer Multicenter-Studie an über 17000 Patienten zeigen, dass die Inzidenz von Übelkeit und Erbrechen bei Halothan, Enfluran und Isofluran mit 18-19% ungefähr identisch war. Trotz schnellerer Kinetik war die Häufigkeit von Übelkeit und Erbrechen nach Sevofluran im Vergleich zu den übrigen volatilen Anästhetika nicht reduziert [72].

Hinsichtlich der Inzidenz von postoperativer Übelkeit und Erbrechen ergaben sich in der vorliegenden Studie zwischen den zu vergleichenden Narkoseverfahren TIVA und balancierter Anästhesie mit jeweils 12,5% keine Unterschiede. Ursächlich hierfür könnte das Hypnotikum Propofol sein, welches bei allen vier Untersuchungsgruppen zur Narkoseeinleitung verwendet wurde. Mehrere Originalarbeiten postulieren einen antiemetischen Effekt für Propofol. So konnte z.B. bei Chemotherapiepatienten, bei denen eine Ondansetron/Dexamethasonprophylaxe nicht erfolgreich war, eine kontinuierliche Infusion von 1mg/kg×h Propofol zu einer deutlich Senkung von Übelkeit und Erbrechen beitragen [16].

Als Ursache der antiemetischen Wirkung von Propofol wird eine depressive Wirkung auf die Chemorezeptortriggerzone, Vaguskerne sowie eine Hemmung subcortikaler Zentren angenommen [17]. Sun et al. zeigten, dass bereits geringe Dosen von Propofol (0,5 mg/kg) in Verbindung mit Sevofluran geeignet waren, Übelkeit und Erbrechen zu verhindern [113].

Zur Prophylaxe und Therapie postoperativer Übelkeit und Erbrechen stehen medikamentöse und nicht-medikamentöse Verfahren zur Verfügung. Die Wirkung der medikamentösen Verfahren beruht dabei entweder auf dem Antagonismus gegen die verschiedenen PONV-vermittelnden Neurotransmitter (Dopamin, Muskarin, Histamin und Serotonin) oder ist wie bei Dexamethason und Propofol unspezifisch bzw. nicht vollständig geklärt. Vermieden werden sollte eine übermäßige Luftinsufflation in den Magen (erfordert eine intraoperative Entlastung des Magens mittels Sonde) sowie übermäßige pharyngeale Stimulation bei oralem Absaugen. Postoperativ sollten die Patienten behutsam in den Aufwachraum bzw. auf die periphere Station transportiert werden [13].

5.6 Wundschmerz und Analgetikabedarf

Ein wesentliches Kriterium für das Wohlbefinden von Patienten in der postoperativen Phase ist eine weitgehende Schmerzfreiheit durch optimale Schmerztherapie [20]. In der vorliegenden Studie wurden den Patientinnen bei aufkommenden Schmerzen durch das im Aufwachraum tätige Pflegepersonal Piritramid-Boli von jeweils 2 mg appliziert, bis eine weitgehende Schmerzfreiheit erreicht war. Der Opioidbedarf war eingriffsbedingt mit durchschnittlich 2-4 mg Piritramid pro Patientin insgesamt gering. Bei der Mehrzahl der Operationen wie Abrasionen, Kürettagen etc. wurden die empfundenen Schmerzen von vielen Patientinnen als dumpf bis wehenartig beschrieben. Musste der Muttermund intraoperativ mehrfach bougiert werden, so kamen zu diesem Schmerz brennende Schmerzen hinzu. Wurden Patientinnen im Rahmen der Operationsvorbereitungen zusätzlich mit Prostaglandinanaloga wie z.B. Gemeprost (Cergem[®]) behandelt, bestanden krampfartige Beschwerden oft über die gesamte perioperative Phase. Diese Patientinnen sowie Patientinnen nach Condylom-Laserabtragungen, Marsupialisationen und Konisationen hatten einen erhöhten Schmerzmittelbedarf. In dieser Studie zeigte sich bei dem Vergleich zwischen den Narkoseverfahren TIVA (Gruppen 2 und 4) und der balancierten Anästhesie mit Sevofluran (Gruppen 1 und 3) hinsichtlich der Anzahl der Patientinnen, welche Piritramid erhielten, der Erstanforderung des Schmerzmittels sowie des Gesamtanalgetikabedarfes kein Unterschied zwischen beiden Narkosemethoden. Vergleicht man jedoch die Versuchsgruppen unter Berücksichtigung des zur Narkose verwendeten Opioides, so war der postoperative Piritramidbedarf nach Remifentanilverwendung (Gruppen 3 und 4) mit 4 mg/Patient doppelt so hoch wie in den Gruppen 1 und 2 unter Verwendung von Alfentanil. Die Erstanforderung von Piritramid erfolgte in den Alfentanilgruppen ca. 15 Minuten nach Operationsende, in den Remifentanilgruppen bereits nach 6 Minuten.

Kurzwirksame Anästhetika und Analgetika, nach denen die Patienten rasch erwachen und bereits kurze Zeit später einen „klaren Kopf“ besitzen, sind typischerweise durch einen gesteigerten Schmerzmittelbedarf in der unmittelbar postoperativen Periode gekennzeichnet.

Wegen der schnellen Erholung zerebraler Funktionen wird ein adäquates Management von Schmerzen nach Anästhetika wie Remifentanil, Sevofluran oder Desfluran ausgesprochen wichtig. Da eine postoperative Schmerztherapie nur „nach Bedarf“ und erst nach dem Auftreten von Schmerzen absolut nicht mehr zeitgemäß ist, sollten alle Patienten, die Remifentanil als Narkoseopioide erhalten, stets ca. 20 Minuten vor Operationsende Opioide mit einer mittleren Wirkdauer von mindestens 4-6 Stunden (z.B. Piritramid, Morphin) in Kombination mit Nichtopioidanalgetika appliziert bekommen [67]. Bei der Dosisfindung sollte man sich nach dem an der Körpergröße orientierten Normalgewicht richten, um einer Überdosierung mit Atemdepression, verlängerter Ausleitungsphase und zusätzlichem Auslösen von PONV bei übergewichtigen Patienten vorzubeugen. Allerdings darf bei der Diskussion um PONV und Opioide nicht übersehen werden, dass Übelkeit und Erbrechen auch durch den postoperativen Wundschmerz selbst hervorgerufen werden können. Daher muss von einer falsch verstandenen Zurückhaltung bei der postoperativen Analgetika-Dosierung dringend abgeraten werden [13].

5.7 Patientenzufriedenheit

Durch den zunehmenden Wettbewerb im Gesundheitswesen wird es für die Krankenhäuser immer wichtiger, ihre Patienten zufrieden zu stellen [7,10]. Beeinträchtigungen des Wohlbefindens der Patienten durch Schmerzen und/oder PONV wirken sich zum einen negativ auf die Bewertung der gesamten perioperativen Phase aus – auf der anderen Seite steigen die Behandlungskosten, weil die Patienten über einen längeren Zeitraum überwacht (Bindung von medizinischen Personal) und behandelt (Medikamentenkosten) werden müssen. Patientenzufriedenheit ist somit ein intangibler Kostenfaktor. Betrachtet man den derzeitigen Stand der Forschung, so fällt auf, dass nur wenig über die Auswirkung von PONV auf die generelle Zufriedenheit mit der Narkose beschrieben ist. Myles et al. [89] führten im Jahre 2000 eine Studie zur Patientenzufriedenheit nach Narkosen durch. Interessanterweise zeigte sich ein deutlicher Zusammenhang zwischen dem Auftreten von PONV und einer Unzufriedenheit beim Patienten. Auch in der vorliegenden Studie bestätigte sich, dass insbesondere Patienten, die an postoperativer Übelkeit oder Erbrechen litten, eine schlechtere Note vergaben. Die Narkosen wurden in den TIVA-Gruppen von zwei Patientinnen als befriedigend und von zwei Patientinnen lediglich als genügend eingestuft. In den Gruppen der balancierten Anästhesie vergaben fünf Patientinnen die Note 3 und eine die Note 4. Die überwiegende Anzahl der Patientinnen war jedoch mit ihren Narkosen und der postoperativen Betreuung im Aufwachraum sehr zufrieden. So gaben 34 Patientinnen der Gruppen 1 und 3 (balancierte Anästhesie) und 36 Patientinnen der Gruppen 2 und 4 (TIVA) gute (Note 2) bis sehr gute (Note 1) Bewertungen ab. Ein statistisch relevanter Unterschied war zwischen den beiden Anästhesieverfahren nicht zu belegen. Einige der Patientinnen vergaben allerdings auch gute Noten, obwohl sie an PONV litten. Auf gezieltes Nachfragen zeigte sich, dass diese Patientinnen aufgrund eigener Erfahrungen aus vorangegangenen Operationen Übelkeit und Erbrechen als unvermeidliche Nebenwirkung einer Narkose ansahen und das Auftreten von PONV daher auch nicht die Zufriedenheit mit der Narkose beeinträchtigte.

Die Zufriedenheit der Patienten mit der Schmerztherapie wurde von der Wartezeit bis zur Schmerzmittelgabe, der Zeit bis zur Wirkung des Schmerzmittels und von möglichen Schmerztherapie Nebenwirkungen (z.B. Sedierung, Schwindel) beeinflusst. Aus der Literatur geht hervor, dass 65% der Patienten erst „wenn die Schmerzen stark werden“ nach einem Schmerzmittel fragen, jedoch dann eine schnelle und wirksame Schmerztherapie wünschen [20]. Im Rahmen dieser Studie wurden aufkommende Schmerzen durch die im Aufwachraum tätige Anästhesieschwester unmittelbar mit Piritramid behandelt.

Es ist wenig bekannt über die Sicht des Patienten und seine Zufriedenheit bei der Anwendung verschiedener Anästhesieverfahren und Medikamente. Gerade in der heutigen Zeit, in der Patienten anspruchsvoller sind und die Krankenhäuser in engen Budgetrahmen handeln müssen, sollte gerade der Faktor „Patientenzufriedenheit“ nicht außer Acht gelassen werden, denn aus der Zufriedenheit jedes einzelnen Patienten akquirieren sich wieder neue Patienten.

6. Zusammenfassung

Ziel der vorliegenden Studie war es, die beiden unterschiedlichen Narkoseverfahren „totale intravenöse Anästhesie“ (TIVA) und „balancierte Anästhesie mit Sevofluran“ hinsichtlich der Beeinflussung der Hämodynamik, des Aufwachverhaltens, der Rückkehr der kognitiven Funktionen sowie der postoperativen Nebenwirkungen und der Zufriedenheit von Patientinnen, die sich einer kurzen gynäkologischen Operation unterziehen mussten, miteinander zu vergleichen.

Aus den Untersuchungsdaten lässt sich ableiten, dass sowohl die TIVA mit Propofol/Remifentanyl/Alfentanil als auch die balancierte Anästhesie mit Sevofluran/Remifentanyl/Alfentanil durch gute Steuerbarkeit, geringe Beeinflussung der Hämodynamik sowie eine geringe Inzidenz narkosebedingter Nebenwirkungen gekennzeichnet sind und sich daher gleichermaßen zur Anästhesie bei kurzen gynäkologischen Eingriffen eignen. Unterschiede zwischen beiden Anästhesieverfahren ergaben sich vor allem im Aufwachverhalten. Die Patienten der TIVA-Gruppen erwachten deutlich schneller aus der Narkose als die Patienten der balancierten Anästhesiegruppen. Die signifikant schnelleren Aufwachzeiten nach Propofol könnten sich mit der diskontinuierlichen Applikationsform erklären lassen. Die Aufwachzeiten hätten sich in den TIVA-Gruppen wahrscheinlich verlängert, wäre Propofol über einen Perfusor bis zum Operationsende analog zur Beendigung der Sevofluranzufuhr gegeben worden. In der Literatur wird kontrovers diskutiert, ob Inhalationsanästhesien nicht grundsätzlich besser steuerbar sind als total intravenöse Narkosen [98]. Der Vorteil der Inhalationsnarkosen besteht unter anderem darin, dass Konzentrationsänderungen und damit Änderungen in der Narkosetiefe durch rasches An- und Abfluten der volatilen Anästhetika über die Einstellung am Verdampfer reguliert werden können. Die Steuerbarkeit einer TIVA wird dadurch erschwert, dass bei intravenöser Zufuhr der Substanzen deren Konzentration im Blut durch den Anästhesisten nicht direkt gemessen und beeinflusst werden kann. Bei Anwendung einer TIVA gibt es kein entsprechendes Äquivalent zur endexpiratorischen Messung der Konzentration volatiler Anästhetika. Die Quantifizierung der aktuellen Plasmakonzentration einer bestimmten Substanz bleibt im klinischen Alltag somit der Einschätzung des Anästhesisten überlassen.

Mit der Entwicklung von Remifentanil steht ein Medikament zur Verfügung, welches auf Grund des besonders schnellen Abbaus einen On-Off-Mechanismus der Narkoseführung bezüglich der Opiatwirkung möglich macht. Die Aufwachzeit ist durch die schnelle Metabolisierung praktisch unabhängig von der eingesetzten Remifentanildosis und der Applikationsdauer. Durch die gute Steuerbarkeit von Remifentanil lässt sich die Narkose „Opioid-betont“ führen und erfordert dadurch geringere Dosen an Hypnotika. Die Reduktion der Dosen der anderen für die Narkose notwendigen Medikamente (die alle längere Wirkzeiten als Remifentanil besitzen) zu Gunsten von Remifentanil kann die postoperative Erholungsphase deutlich verkürzen. Der wesentliche Schmerzreiz bei Abrasionen und Kürettagen tritt während der Narkoseuntersuchung und der Dilatation des Muttermundes auf. Er kann intraoperativ durch Remifentanil suffizient beseitigt werden. Der postoperative Schmerzreiz ist gering und mit Nichtopioidanalgetika (NOA) oder geringen Dosen von Piritramid zu beherrschen. Mit der Nutzung von Remifentanil für Eingriffe, die postoperativ mit wenig Schmerzen verbunden sind (auch z.B. bei Kombination der Vollnarkose mit Regionalanästhesieverfahren), ist die Verkürzung der postoperativ notwendigen Überwachungszeit bei gleichzeitiger Erhöhung der Sicherheit für die Patienten [94] möglich.

Zusammenfassend lässt sich für die Narkoseführung für kurze gynäkologische Operation feststellen, dass sich die Kombination der hypnotischen Komponente (Propofol oder Sevofluran) mit dem Opioidanalgetikum Remifentanil als besonders vorteilhaft erweist.

7. Literaturverzeichnis

1. Albrecht, S., Hering, W., Schüttler, J. und Schwilden, H. : "Neue intravenöse Anästhetika (Remifentanyl, S(+)-Ketamin, Etanalon und Target Controlled Infusion)" ; in: *Anästhesist* 1996 , 45 : 1129-1141.
2. Aldrete, J. A., Kroulik, D. : "A postanesthetic recovery score" ; in: *Anesthesia and Analgesia*. 1970 , 49 : 924-934.
3. Al-Khudhairi, D., Gordon, G., Morgan, M., Whitwam, J. G. : "Acute cardiovascular changes following disoprofol. Effects in heavily sedated patients with coronary artery disease" ; in: *Anaesthesia*. 1982 , 37 : 1007-1010.
4. Apfel, C. C., Greim, C. A., Goepfert, C., Grundt, D., Usadel, J., Sefrin, P., Roewer, N. : "Postoperatives Erbrechen. Ein Score zur Voraussage der Erbrechenswahrscheinlichkeit nach Inhalationsanästhesien" ; in: *Anästhesist* 1998 , 47 : 732-740.
5. Apfel, C. C., Roewer, N. : "Postoperative Übelkeit und Erbrechen" ; in: *Anästhesist* 2004 , 53 : 377-392.
6. Apitzsch, H., Olthoff, D., Thieme, V., Wiegel, M., Bohne, V., Vetter, B. : „Remifentanyl und Alfentanyl - Sympathiko-adrenerge Effekte in der frühen post-operativen Phase beim kardiovaskulären Risikopatienten" ; in: *Anästhesist* 1999 , 48 : 301-309.
7. Bähr, K., Van Ackern, K. : "Qualitätsmanagement in der Anästhesie" ; in: *Anästhesist* 2000 , 49 : 65-73.
8. Bagshaw, O. : "TIVA with propofol and remifentanyl" ; in: *Anaesthesia* 1999 , 54 : 501-502.
9. Bailey, J. M. : "Technique for quantifying the duration of intravenous anesthetic effect" ; in: *Anesthesiology* 1995 , 83 : 1095-1103.
10. Bauer, M., Bach, A. : "Qualitätsmanagement im Krankenhaus. Schwerpunkt Anästhesiologie." ; in: *Anästhesie & Intensivmedizin*. 1999 , 40 : 627-637.
11. Beskow, A., Werner, O. and Westrin, P. : "Faster recovery after anesthesia in infants after intravenous induction with methohexital instead of thiopental" ; in: *Anesthesiology* 1995 , 83 : 976-979.
12. Biedler, A., Juckenhöfel, S., Feisel, C., Wilhelm, W., Larsen, R. : "Kognitive Störungen in der frühen postoperativen Phase nach Remifentanyl/Propofol- und Sevofluran/Fentanyl-Anästhesie " ; in: *Anästhesist* 2000 , 49 : 286-290.

13. Biedler, A. : "Postoperative Übelkeit und Erbrechen" ; in: *Anästhesist* 1998 , 47 : 145-158.
14. Bitto, H., Ikeuchi, Y., Ikeda, K. : "Effects of low-flow sevoflurane anesthesia on renal function: comparison with high-flow sevoflurane anesthesia and low-flow isoflurane anesthesia" ; in: *Anesthesiology* 1997 , 86 : 1231-1237.
15. Borgeat, A. : "Antiemetic effect of propofol" ; in: *Anaesthesia* 1996 , 51 : 1073 – 1074.
16. Borgeat, A., Wilder-Smith, O.H.G., Wilder Smith, C.H., Forni, M., Suter, P.M.: "Propofol improves patient comfort during cisplatin chemotherapy. A pilot study." ; in: *Oncology* 1993 , 50 : 456-459
17. Borgeat, A., Wilder-Smith, O.H.G., Wilder Smith, C.H., Forni, M., Suter, P.M.: "Subhypnotic doses of propofol possess direct antiemetic properties." ; in: *Anesthesia and Analgesia*. 1993 , 74 : 539-541
18. Bower, S., Hull, C. J. : "Comparative pharmacokinetics of fentanyl and alfentanil" ; in: *British Journal of Anaesthesia*. 1982 , 54 : 871-877.
19. Boysen, K., Sanchez, R., Krintel, J. J., Hansen, M., Haar, P. M. and Dyrberg, V. and Dyrberg, V.: " Induction and recovery characteristics of propofol, thiopental and etomidate " ; in: *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 1989 , 33 : 689-692.
20. Breme, K., Altmeyden, J., Taeger, K. : " Wie zuverlässig ist unser Gedächtnis für akute postoperative Schmerzen?" ; in: *Anästhesist* 2000 , 49 : 18-24.
21. Bürkle, H., Dunbar, St. und van Aken, H. : "Remifentanyl: a novel short-acting μ -opioid" ; in: *Anesthesia and Analgesia*. 1996 , 83 : 646-651.
22. Cartwright, D. P., Kvalsvik, O., Cassuto, J., Jansen, J. P., Wall, C., Remy, B., Knape, J. T., Noronha, D., Upadhyaya, B. K. : "A randomized, blind comparison of remifentanyl and alfentanil during anesthesia for outpatient surgery" ; in: *Anesthesia and Analgesia*. 1997 , 80 : 1014-1019.
23. Cohen, M. M., Duncan, P. G., DeBoer, D. P., Tweed, W. A. : "The postoperative interview: assessing risk factors for nausea and vomiting" ; in: *Anesthesia and Analgesia*. 1994 , 78 : 7-16.
24. Concas, A. , Santoro, G., Mascia, M. P., Serra, M., Sanna, E., Biggio, G. : "The action of the general anesthetic propofol on GABA_A receptors." ; in: *Advances in Biochemical Psychopharmacology*. 1992 , 47 : 349-363.
25. Conzen, P., Hobbhahn, J. : "Inhalationsanästhetikum - Sevofluran Kompendium" ; in: *Neuauf. Auflage , Wiss. Verl.-Abt. Abbott GmbH* 2001, ISBN: 3-926035-58-7.

26. Crawford, M. W., Lerman, J., Pilato, M., Orrego, A., Saldivia, V., Carmichael, F.J. : "Haemodynamic and organ blood flow responses to sevoflurane during spontaneous ventilation in the rat: a dose-response study." ; in: *Canadian Journal of Anaesthesia*. 1992 , 39 : 270-276.
27. Crossley, A. W. A. : "Six months of shivering in a district general hospital. " ; in: *Anaesthesia* 1992 , 47 : 845-848.
28. Cullen, P. M., Turtle, M., Prys-Roberts, C., Way, W. L., Dye, J. : "Effect of propofol anesthesia on baroreflex activity in humans." *Anesthesia and Analgesia*. 1987 , 66 : 1115-1120.
29. Danner, K., Becker, H.G., Best, B., Madler, C. : " Prophylaxe. von Übelkeit und Erbrechen nach Schilddrüsen-Eingriffen: Vergleich von Dolasetron i.v. und oral mit Placebo." ; in: *Anästhesiologie- Intensivmedizin- Notfallmedizin- Schmerztherapie*. 2001 , 36 : 425-30.
30. De Hert, B. G., Van der Linden, P. J., Cromheecke, S., Meeus, R., Nelis, A., Van Reeth, V., ten Broecke, P. W., De Blier, I. G., Stockman, B. A., Rodrigus, I. E. : "Cardioprotective properties of sevoflurane in patients undergoing coronary surgery with cardiopulmonary bypass are related to the modalities of its administration." ; in: *Anesthesiology* 2004 , 101 : 299-310.
31. Dexter, F., Tinker, J. H. : "Analysis of strategies to decrease postanesthesia care unit costs" ; in: *Anesthesiology* 1995 , 82 : 94-101.
32. "Disoprivan ® 1%" ; *Fachinformation, Prod-Nr.: 2357-0840*
33. Doenicke, A. W., Roizen, M. F., Ran, J., O'Connor, M., Kugler, J., Klotz, U., Babl, J. : "Pharmacokinetics and pharmacodynamics of propofol in a new solvent." ; in: *Anesthesia and Analgesia*. 1997 , 85 : 1399-1403.
34. "Dormicum® 7,5 Zur oralen Prämedikation" ; 1990 , Prod.-Nr.: 90/82145.
35. "Dormicum® V 5/5 ml, Dormicum® 5/1 ml, Dormicum® 15/3 ml, Injektionslösung" ; *Fachinformation* 1995 , Prod.-Nr.: 95/45054679
36. "Produktmonographie Disoprivan®" ; 1993 , Prod.-Nr.: DI 12(1/93) 8 D
37. Dubin, S. A., Huang, S., Martin, E., List, W., Schachter, S. A. : "Multicenter comparative study evaluation sevoflurane versus propofol in anesthesia maintenance and recovery in adult outpatients." ; in: *Anesthesiology* 1994 , 81, A2.
38. Ebert, T. J., Harkin, C. P., Muzi, M. : "Cardiovascular responses to sevoflurane: a review." ; in: *Anesthesia and Analgesia*. 1995 , 81 : 11-22.

39. Ebert, T. J., Muzi, M. : "Sympathetic hyperactivity during desflurane anesthesia in healthy volunteers. A comparison with isoflurane." ; in: *Anesthesiology* 1993 , 79 : 444-453.
40. Egan, T. D. : "Remifentanyl pharmacokinetics and pharmacodynamics (A preliminary appraisal)." ; in: *Clinical Pharmacokinetics*.1995 , 29 : 80-92.
41. Egan, T. D., Lemmens, H. J., Fiset, P., Hermann, D. J., Muir, K. T., Stanski, D. R., Shafer, S. L. : "The pharmacokinetics of the new short-acting opioid remifentanyl (GI87084B) in healthy adult male volunteers." ; in: *Anesthesiology* 1993 : 875-876.39. Fachinformation „Ultiva“ 1/2/5 mg (2002), Firma Glaxo Smith Kline GmbH & Co.KG, München, Deutschland, Stand März 2002
42. Fachinformation „Ultiva“ 1/2/5 mg (2002), Firma Glaxo Smith Kline GmbH & Co.KG, München, Deutschland, Stand März 2002
43. Fechner, J., Schwilden, H., Schüttler, J. : "Intravenöse Anästhesie" ; in: Kochs, E., Krier, C., Buzello, W., Adams, H.-A. (Hrsg.) : *Anästhesiologie 1. Auflage Georg Thieme-Verlag Stuttgart New York* 2001 , 619-632.
44. Feldman, P. L., James, M. K., Btackeen, M. K., Bilotta, J. M., Schuster, S. V., Lahey, A. P., Lutz, M. W., Johnson, M. R., Leighton, H. J. : "Design, synthesis and pharmacological evaluation of ultrashort - to long-acting opioid analgetics." ; in: *Journal of Medicinal Chemistry* 1991 , 34 : 2202-2208.
45. Forrest, J.B., Cahalan, M.K., Rehder, K., Goldsmith, C.H., Levy, W.J., Strunin, L., Bota, W., Boucek, C.D., Cucchiara, R.F., Dhamee, S., Domino, K.B., Dudman, A.J., Hamilton, W.K., Kampine, J., Kotrly, K.J., Maltby, R., Mazloomdoost, M., MacKenzie, R.A., Melnick, B.M., Motoyama, E., Muir, J.J., Munshi, C.: "Multicenter study of general anesthesia. II. Results." ; in: *Anesthesiology*. 1990 , 72 : 262-8.
46. Forth, W., Henschler, D., Rummel, W., Starke, K. : "Narkotika" ; in: *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie, Spektrum-Verlag, Heidelberg* 1996 , 235-252.
47. Funk, W., Moldaschl, J., Fujita, Y., Taeger, K.,Hobbhahn, J. : " Sevofluran oder Halothan bei inhalativ eingeleiteten Narkosen im Kindesalter. Anästhesiequalität und Serum-Fluoridspiegel." ; in: *Anästhesist* 1996 , 45 : 22-30.
48. Ghoneim, M. M., Block, R. I. : "Learning and consciousness during general anesthesia." ; in: *Anesthesiology* 1992 , 76 : 279-305.
49. Goold, J. E. : "Postoperative spasticity and shivering." ; in: *Anaesthesia* 1983 , 39 : 35-38.

50. Gray, P. A., Park, G. R., Cockshott, I. D., Douglas, E. J., Shuker, B., Simons, P. J. : "Propofol metabolism in man during the anhepatic and reperfusion phases of liver transplantation." ; in: *Xenobiotica* 1992 , 22 : 105-114.
51. Griffiths, D., Jones, J. G. : "Awareness and memory in anaesthetized patients." ; in: *British Journal of Anaesthesia*. 1990 , 65 : 603-606.
52. Grounds, R. M., Twigley, A. J., Carli, F., Whitwam, J.G., Morgan, M. : "The haemodynamic effects of intravenous induction. Comparison of the effects of thiopentone and propofol." ; in: *Anaesthesia* 1985 , 40 : 735-740.
53. Guggenberger, H., Fritz, T., Guggenberger, E., Warth, H., Wittkowski, K. M. und Heuser, D. : "Beschwerden in der postoperativen Phase in Abhängigkeit vom Narkosemittel." ; in: *Anästhesist* 1988 , 37 : 746-751.
54. Gunawardene, R. D., White, D. C. : "Propofol and emesis." ; in: *Anaesthesia* 1988 , 43 : 65-67.
55. Guo, X., Nobunaga, T., Katoh, H. : "Genetic studies of a new mutant strain showing shivering in mouse." ; in: *Laboratory Animals* 1996 , 30 : 365-368.
56. Hänel, F., Werner, C. : "Remifentanyl" ; in: *Anästhesist* 1997 , 46(10) : 897-908.
57. Harke, H., Gretenkort, P., Schmidt, K., Hommerich, P., Deutschmann, S., Eckes, Ch., Hense, W., Kleemann, A., Rehorn, W., Stöcker, H., Leffers, B., Blazejak, J., Felix, S., Fischer, A., Fuhrmeister, O., Gerecht, A., Hackstein, N., Knops, H.-J., Kostecka, D. u. a. : "Qualitätsvergleich von modifizierter Neurolept-, balancierter und intravenöser Anästhesie, Teil 1. Studiendesign und Patientenanalyse der Krefelder Studie 1992, Teil 2. Ergebnisse der Krefelder Studie 1992." ; in: *Anästhesist* 1994 , 44 : 531-537., 687-694.
58. Hobbhahn, J., Schwall, B., Prasser, Ch., Vogel, H., Taeger, K. : „Der Einfluss von Sevofluran und Desfluran auf die Einleitungs- und Aufwachphase. Ein Vergleich mit den herkömmlichen Inhalationsanästhetika und Propofol.“ ; in: *Anästhesiologie & Intensivmedizin* 1997 , 12 : 607-615.
59. Holdcroft, A., Hall, G. M. : "Heat loss during anaesthesia. " ; in: *British Journal of Anaesthesia* 1978 , 50 : 157-164.
60. Horn, E. P., Werner, C. : „Late intraoperative clonidine administration prevents postanesthetic shivering after total intravenous or volatile anaesthesia.“ ; in: *Anesthesia and Analgesia* 1997 , 84 : 613-617.
61. James, M. K., Feldmann, P. L., Schuster, S. V., Bilotta, J. M., Brackeen, M. F. and Leighton, H. J. : "Opioid receptor activity of GI 87084B, a novel ultra-short acting analgesic in isolated tissues." ; in: *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 1991 , 259 : 712-718.

62. Janik, R., Dick, W. : " Der Einfluß von Atropin, Fentanyl, und Alfentanil auf kardiozirkulatorische Parameter und Thoraxrigidität in der Einleitungsphase einer Intubationsnarkose." ; in: *Anästhesie, Intensivtherapie, Notfallmedizin*, 1988 , 23 : 260-264.
63. Janshon, G. P., Thomas, H. : "Maskeneinleitung und Ein-Lungenventilation mit Sevofluran." ; in: *Anästhesist* 1998 , 47 : 52-57.
64. Jhaveri, R., Joshi, P., Batenhorst, R., Baughman, V., Glass, P.S.: "Dose comparison of remifentanil and alfentanil for loss of consciousness." ; in: *Anesthesiology*. 1997, 87:253-9.
65. Juckenhöfel, S., Feisel, C., Schmitt, H. J., Biedler, A. : „TIVA mit Propofol/Remifentanil oder balancierte Anästhesie mit Sevofluran/Fentanyl bei laparoskopischen Operationen. Hämodynamik, Aufwachverhalten und Nebenwirkungen." ; in: *Anästhesist* 1999 , 48 : 807-812.
66. Just, B. : "Prevention of intraoperative hypothermia by preoperative skin-surface warming." ; in: *Anesthesiology* 1993 , 79 : 214-218.
67. Kallar, S. K., Hurt, T. W., Wetcher, B. V. : "A single blind, comparative study of the safety & efficacy of remifentanil & alfentanil for outpatient anaesthesia." ; in: *Anesthesiology* 1994 , 81 : A32
68. Kapila, A., Glass, P. S. A., Jacobs, J. R., Muir, K. T., Hermann, D. J., Shiraishi, M., Howell, S., Smith, R. L. : "Measured context-sensitive half-times of remifentanil and alfentanil." ; in: *Anesthesiology* 1995 , 83 : 968-975.
69. Keller, K.A., Callan, C., Prokocimer, P., Delgado-Herrera, L., Friedmann, M.B., Hoffmann, G.M., Wooding, W.L., Cusick, P.K., Krasula, R.W.: "Inhalation toxicity study of a haloalkene degradant of sevoflurane, Compound A (PIFE), in Sprague-Dawley rats" ; in: *Anesthesiology* 1995 , 83 : 1220-1232.
70. Kersten, J.R., Brayer, A. P., Pagel, P. S., Tessmer, J. P., Warltier, D. C. : "Perfusion of ischemic myocardium during anesthesia with sevoflurane." ; in: *Anesthesiology* 1994 , 81 : 995-1004.
71. Kovac, A. L., Azad, S. S., Steer, P., Witkowski, T., Batenhorst, R., McNeal, S.: "Remifentanil versus alfentanil in a balanced anesthetic technique for total abdominal hysterectomy." ; in: *Journal of Clinical Anesthesia* 1997 , 9 : 532–541.
72. Kranke, P., Apfel, C.C., Papenfuß, T., Schäfers, B., Sefrin, P., Roewer, N.: "Sevoflurane does not reduce postoperative nausea and vomiting compared with enflurane and isoflurane." ; in: *British Journal of Anaesthesia* 1998 , 80 : A 456

73. Kwak, K., Kim, J., Park, S., Lim, D., Kim, S., Baek, W., Jeon, Y.: "Reduction of pain on injection of propofol: combination of pretreatment of remifentanyl and premixture of lidocaine with propofol." ; in: *European Journal of Anaesthesiology*. 2007 , 30 : 1-5
74. Lanz, E., Schäfer, M. und Brünisholz, V. : "Midazolam (Dormicum) zur oralen Prämedikation vor Regional - Anästhesie" ; in: *Anästhesist* 1987 , 36 : 197-202.
75. Larsen, R.: "Anästhesie" ; in: *Urban & Fischer; 8.Auflage* 2006, ISBN: 978-3-437-22501-7
76. Larsen, B., Büch, U., Wilhelm, W., Larsen, R. : "Wirkung von Propofol und Fentanyl auf die Baroreflexaktivität geriatrischer Patienten" ; in: *Anästhesiologie - Intensivmedizin - Notfallmedizin - Schmerztherapie* 1994 , 29 : 408-412.
77. Larsen, B., Beerhalter, U., Biedler, A., Brandt, A., Doege, F., Brun, K., Erdkönig, R., Larsen, R. : "Weniger Injektionsschmerz durch Propofol-MCT/LCT? Ein Vergleich mit Propofol-LCT" ; in: *Anaesthesist* 2001 , 50 : 842-845.
78. Laubie, M., Schmitt, H., Drouillat , M. : „Central sites and mechanisms of the hypotensive and bradycardic effects of the narcotic analgesic agent fentanyl." ; in: *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology* 1977 , 296 : 255-261.
79. Lauen, P. M. und Hellenthal, A. : "Update Intravenöse Anästhetika - Klinische Anästhesie" ; in: *Anästhesiologie & Intensivmedizin* 1996 , 30 : 449-456.
80. Linsteadt, U., Meyer, O., Berkau, A., Kropp, P., Zenz, M., Maier, C. : „Auswirkungen einer intraoperativen Hyperventilation bei geriatrischen Patienten auf zerebrale Durchblutung und postoperative kognitive Funktion" ; in: *Anästhesist* 2002 , 51 : 457-462.
81. Liu, R., Barry, J. E. S. and Weinman, J. : "Effects of background stress and anxiety on postoperative recovery" ; in: *Anaesthesia* 1994 , 49 : 382-386.
82. Macphee, G. J. A., McPhail, E. M., Butler, E. and Brodie, M. J. : "Controlled evaluation of a supplementary dose of carbamazepine on psychomotor funktion in epileptic patients" ; in: *European Journal of Clinical Pharmacology* 1986 , 31 : 195-199.
83. Manokar, M., Parks, C. : "Porcine brain and myocardial perfusion during enflurane anesthesia without and with nitrous oxide." ; in: *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. 1984 , 6 : 1092-1101.

84. Martin, C., Perrin, G., Saux, P., Papazian, L., Albanese, J. and Gouin, F. : "Right ventricular end-systolic pressure-volume relation during propofol infusion" ; in: *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 1994 , 38 : 223-228.
85. Meuldermans, W., Hendrickx, J., Lauwers, W., Hurkmans, R., Swysen, E., Thijssen, J., Timmerman, P., Woestenborghs, R., Heykants, J. : "Excretion and biotransformation of alfentanil and sufentanil in rats and dogs." ; in: *Drug Metabolism and Disposition: the Biological Fate of Chemicals*. 1987 , 15 : 905-913.
86. Moerman, N., van Dam, F. S. and Oosting, J. : "Recollections of general anaesthesia: a survey of anaesthesiological practice" ; in: *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 1992 , 36 : 767-771.
87. Wappler, F.: "Das Propofol-Infusionssyndrom: Klinik, Pathophysiologie und Therapie einer seltenen Komplikation" ; in: *Deutsches Ärzteblatt* 2006 , 103 : A 705-710
88. Murphy, M.T., et al. : "Postanesthetic shivering in primates: inhibition by peripheral heating and by taurine " ; in: *Anesthesiology* 1985 , 63 : 161-165.
89. Myles, P.S., Williams, D.L., Hendrata, M., Anderson, H., Weeks A. M. : "Patient satisfaction after anaesthesia and surgery: results of a prospective survey of 10811 patients." ; in: *British Journal of Anaesthesia*. 2000 , 84 : 6-10.
90. Offermeier, J., van Rooyen, J. M. : "Opioid drugs and their receptors (A summary of the present state of knowledge)" ; in: *South Africa Medical Journal* 1984 , 66 : 299-305.
91. Oswald, W. D., Roth, E. : "Der Zahlen-Verbindungs-Test (ZVT). Ein sprachfreier Intelligenz-Test zur Messung der kognitiven Leistungsgeschwindigkeit" ; *Hogrefe* 1987, Göttingen.
92. O'Dwyer, P.J., Serpell, M.G., Millar, K., Paterson, C., Young, D., Hair, A.: "Local or General Anesthesia for Open Hernia Repair: A Randomised Trial." ; in: *Annals of Surgery* 2003, 237 : 574 - 579
93. Pandit, S. K. and Kothary, S. P. : "Intravenous narcotics for premedication in outpatient anaesthesia" ; in: *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 1989 , 33 : 353-358.
94. Park, G. R., Evans, T. N., Hutchins, J., Borissov, B., Gunning, K. E., Klinck, J. R. : "Reducing the demand for admission to intensive care after major abdominal surgery by a change in anaesthetic practice and the use of Remifentanyl." ; in: *European Journal of Anaesthesiology*. 2000 , 17 : 111-119.

95. Patrick, M. R., Blair, I. J., Feneck, R. O., Sebel, P. S. : "A comparison of the haemodynamic effects of propofol ('Diprivan') and thiopentone in patients with coronary artery disease." ; in: *Postgraduate Medical Journal*. 1985 , 61 : 23-27.
96. Philip, B. K., Seuder, P. E., Chung, F., Conahan, T. J., Maurer, W., Angel, J. J., Kallar, S. K., Skinner, E. P., Jamerson, B. D. : "Remifentanil compared with alfentanil for ambulatory surgery using total intravenous anesthesia. The Remifentanil/Alfentanil Outpatient TIVA Group." ; in: *Anesthesia and Analgesia*. 1997 , 84 : 515-521.
97. Pinsker, M.C., Carroll, N.V.: "Quality of emergence from anesthesia and incidence of vomiting with remifentanil in a pediatric population." ; in: *Anesthesia and Analgesia* . 1999 , 89 : 71-4.
98. Price, M. L., Walmsley, A., Swaine, C., Ponte, J. : "Comparison of a total intravenous anaesthetic technique using a propofol infusion, with an inhalational technique using enflurane for day case surgery." ; in: *Anaesthesia* 1988 , 43 : 84-87.
99. Raeder, J. C. and Breivik, H. : "Premedication with midazolam in out-patient general anaesthesia. A comparison with morphine-scopolamine and placebo" ; in: *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 1987 , 31 : 509-514.
100. Reitan, R. M. : „The relation of the trail making test to organic brain damage." ; in: *Journal of Consulting Psychology*. 1955 , 19 : 393-394.
101. Rolf, N., Van Aken, H. : „Kardiovaskuläre Effekte von Sevofluran." *Anästhesist* 1998 , 47, Suppl. 1 : 11-18.
102. Rowbotham, D. J., Peacock, J. E., Jones, R. M., Speedy, H. M., Sneyd, J. R., Morris, R. W., Nolan, J. P., Jolliffe, D., Lang, G. : "Comparison of remifentanil in combination with isoflurane or propofol for short-stay surgical procedures" ; in: *British Journal of Anaesthesia* 1998 , 80 : 752-755.
103. Schaer, H. : "Disoprivan zur Einleitung und Unterhaltung von Kurzsnarkosen" ; in: *Anästhesist* 1986 , 35 : 531-534.
104. Schaer, H. : "Propofol als Infusion zur Unterhaltung von Kurzsnarkosen" ; in: *Anästhesist* 1988 , 37 : 187-192.
105. Schmidt, J., Fechner, J., Fritsch, B., Schmitz, B. , Carbon, R., Rösch, W., Albrecht, S.: "Propofol/Remifentanil versus Sevofluran/Remifentanil zur Anästhesie bei Unterbaucheingriffen im Säuglings-, Kindes- und Jugendalter" ; in: *Anästhesist* 2001 , 50 : 757-766

106. Schüttler, J., Albrecht, S., Breivik, H., et al. : "A comparison of remifentanyl and alfentanil in patients undergoing major abdominal surgery." ; in: *Anaesthesia* 1997 , 52 : 307-317.
107. Schwender, D., Klasing, S., Faber-Züllig, E., Pöppel, E. und Peter, K. : "Bewusste und unbewusste akustische Wahrnehmungen während der Allgemeinanästhesie." ; in: *Anästhesist* 1991 , 40 : 583-593.
108. Schwender, D., Müller, A., Madler, M., Faber-Züllig, E. und Ilmberger, J. : "Erholung psychomotorischer und kognitiver Funktionen nach Anästhesie (Propofol / Alfentanil und Thiopental / Isofluran / Alfentanil)." ; in: *Anästhesist* 1993 , 42 : 583-591.
109. Sebel, P. S., Hoke, J. F., Westermoreland, C., Hug, C. C., Muir, K. T. and Szlam, F. : "Histamine concentrations and hemodynamic responses after remifentanyl." ; in: *Anesthesia and Analgesia*. 1995 , 80 : 990-993.
110. Sessler, D. I., Israel, D. : "Spontaneous post-anesthetic tremor does not resemble thermoregulatory shivering." ; in: *Anesthesiology* 1988 , 68 : 843-850.
111. Snow, J. : "On narcotism by the inhalation" ; in: *London Med. Gazette* 1848 , 41 : 850-854 (part 1).
112. Soliman, M. G., Gillies D. M. : "Muscular Hyperactivity After General Anaesthesia." ; in: *Journal of Canadian Anesthetic Society* 1972 , 19 : 529-535.
113. Sun, R., Klein, K., White, P. F. : " Comparison of propofol and droperidol to ondansetron as prophylactic antiemetics." ; in: *Anesthesia and Analgesia*. 1997 , 84 : 28.
114. Ulsamer, B. und Raps, M. : "Narkoseeinleitung mit Propofol im Vergleich zu Etomidat" ; in: *Anästhesist* 1988 , 37 : 517-521.
115. Vaughan, M. S., Vaughan, R. W. : "Postoperative hypothermia in adults: relationship of age, anesthesia and shivering to rewarming." ; in: *Anesthesia and Analgesia* 1981, 60 : 746-751.
116. Vermeyen, K. M., Erpels, F. A., Beeckman, C. P., Hanegreefs, G. H. : "Propofol-fentanyl anaesthesia for coronary bypass surgery in patients with good left ventricular function." ; in: *British Journal of Anaesthesia*. 1987, 59 : 1115-1120.
117. Weinger, M. B., Smith, N. T., Blasco, T. A., Koob, G. F. : "Brain sites mediating opiate-induced muscle rigidity in the rat: methylnaloxonium mapping study." ; in: *Brain Research*. 1991 , 544 : 181-190.
118. Wiesenack, Ch., Wiesner, G. und Hobbhahn, J. : "Verlegungs - und Entlassungskriterien bei tageschirurgischen Patienten nach Allgemeinnarkose" in: *Anästhesiologie & Intensivmedizin* 1997 , 38 : 61-68.

119. Wilhelm, W., Huppert, A., Brün, K., Grüneß, V. und Larsen, R. : "Remifentanil mit Propofol oder Isofluran - Ein Vergleich des Aufwachverhaltens bei arthroskopischen Eingriffen" ; in: *Anästhesist* 1997 , 46 : 335-338.
120. Wilhelm, W., M.D., Grundmann, U., M.D. : „A Multicenter Comparison of Isoflurane and Propofol as Adjuncts to Remifentanil-Based Anesthesia.“ ; in: *Journal of Clinical Anesthesia* 2000 , 12 : 129-135.
121. Zuurmond, W. W. A., Balk, V. A., van Dis, H., van Leeuwen, L. and Paul, E. A. A. : "Multidimensionality of psychological recovery from anaesthesia. Analysing six recovery tests" ; in: *Anaesthesia* 1989 , 44 : 889-892.
122. Zentraler Fachinformations-Service der Janssen-Cilag GmbH, 1998 Februar, MAT 39040
123. Zheng, D., Upton, R.N., Martinez, A.M., Grant, C., Ludbrook, G.L.: „The influence of the bolus injection rate of propofol on its cardiovascular effects and peak blood concentrations in sheep“; in: *Anesthesia and Analgesia* 1998 , 86 :1109-15.

8. Glossar verwendeter Abkürzungen

1.	Abb.	Abbildung
2.	ASA	American Society of Anesthesiologists
3.	AWR	Aufwachraum
4.	BMI	Body-Mass-Index
5.	bit	binary digit
6.	bzw.	beziehungsweise
7.	°C	Grad Celsius
8.	ca.	circa
9.	cm	Zentimeter
10.	CO ₂	Kohlendioxid
11.	DAP	Diastolischer Arterieller Blutdruck
12.	EKG	Elektrokardiogramm
13.	et	endtidal
14.	et al.	und Mitarbeiter
15.	etc.	et cetera
16.	g	Gramm
17.	GABA	Gamma-Aminobuttersäure
18.	Hf	Herzfrequenz
19.	i.v.	intravenös
20.	kg	Kilogramm
21.	l	Liter
22.	MAC	Minimale Alveoläre Konzentration
23.	MAP	Mittlerer Arterieller Druck
24.	max.	maximal
25.	mbar	Millibar
26.	mg	Milligramm
27.	ml	Milliliter
28.	µg	Mikrogramm
29.	min	Minuten
30.	Max	Maximum
31.	Min	Minimum
32.	mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
33.	MW	Mittelwert
34.	N	Anzahl
35.	NaCl	Natriumchlorid
36.	n.s.	nicht signifikant
37.	O ₂	Sauerstoff
38.	OP	Operation
39.	PONV	Postoperative Nausea and Vomiting
40.	p.o.	per os
41.	%	Prozent
42.	P/A	Propofol/Alfentanil
43.	P/R	Propofol/Remifentanil

44.	RR	Blutdruck nach Riva-Rocci
45.	s	Sekunden
46.	S/A	Sevofluran/Alfentanil
47.	SAP	Systolischer Arterieller Blutdruck
48.	SD	Standardabweichung
49.	SpO ₂	pulsoxymetrische Sauerstoffsättigung
50.	SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
51.	S/R	Sevofluran/Remifentanil
52.	t	Messzeitpunkt
53.	Tab.	Tabelle
54.	TIVA	Totale Intravenöse Anästhesie
55.	VAS	Visuelle Analogskala
56.	Vol %	Volumenprozent
57.	vs.	versus
58.	z.B.	zum Beispiel
59.	z.T.	zum Teil
60.	ZVT	Zahlenverbindungstest

9. Danksagung

Die Ausführung dieser Studie und Erstellung der Arbeit wäre nicht möglich gewesen ohne tatkräftige Mithilfe vieler Personen.

Ihnen gilt mein besonderer Dank:

- Herrn Professor Dr. med. Günter Lange für freundliche Überlassung des Themas
- Herrn Professor Dr. med. Thomas Scheeren für die kompetente und versierte Beratung sowie die schnelle Korrektur
- Herrn Dr. med. Jürgen Kreienmeyer für die nette und kooperative Zusammenarbeit bei der Umsetzung der Studie im Operationssaal
- den Patientinnen für die Mitarbeit und das entgegengebrachte Vertrauen
- dem Pflegepersonal des Aufwachraumes der Universitätsfrauenklinik Rostock für ihre Mitarbeit bei der Betreuung und Schmerzbeurteilung der Patientinnen
- meiner Ehefrau Doreen Westphal für die andauernde Motivation ihre ständige Diskussionsbereitschaft

10. Thesen

Die Hauptergebnisse dieser Arbeit sind:

- moderne Anästhetika bewirken eine Verkürzung der postoperativ notwendigen Überwachungszeit bei gleichzeitiger Erhöhung der Sicherheit für die Patienten [*10/10 Punkten im Aldrete-Score vor dem Verlassen des Aufwachraumes bei 60-70% der untersuchten Patientinnen*]
- anhaltende kognitive Beeinträchtigungen sind nach dem Einsatz kurzwirksamer Anästhetika nicht zu erwarten [*Ergebnisse im Zahlenverbindungstest: bei allen Patientinnen zwei Stunden postoperativ bereits wieder Zeitwerte des Vortages erreicht*]
- die diskontinuierliche Propofolapplikation bei Kurzeingriffen wirkt sich im Vergleich zur kontinuierlichen Narkosegasapplikation (Zeitbedarf für das An- und Abfluten) positiv auf das Aufwachverhalten aus [*Patientinnen der TIVA - Gruppen erwachten signifikant schneller aus der Narkose als die der balancierten Anästhesiegruppen*]
- unter Remifentanilanwendung kann der Verbrauch der übrigen Narkosemedikamente deutlich reduziert werden [*signifikante Reduktion der zur Narkoseaufrechterhaltung erforderlichen endtidalen Sevoflurankonzentration sowie verminderter Propofolbedarf*]
- hämodynamische Stabilität ist unter Applikation von Remifentanil auch bei stärksten chirurgischen Stimuli (z.B. Dilatation des Muttermundes) gegeben [*intraoperativ niedrige Herzfrequenzen und arteriellere Mitteldrücke als Ausdruck guter Analgesie und Reflexdämpfung*]

- nach Remifentanilanwendung ist der Analgetikabedarf in der unmittelbaren postoperativen Phase wesentlich höher als nach intraoperativer Alfentanilapplikation [*frühere Erstanforderung [6 vs. 15 Minuten postoperativ] sowie doppelter Verbrauch [4mg vs. 2mg/Patient] von Piritramid*]
- das angewendete Narkoseverfahren hat keinen Einfluss auf die Patientenzufriedenheit [*aufgrund der geringen Inzidenzen von Shivering und PONV sowie der suffizienten postoperativen Schmerztherapie schätzten 85-90% aller Patientinnen ihren Anästhesieverlauf mit den Noten „gut“ bis „sehr gut“ ein*]

11. Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name:	Jauch
Vorname:	Lars-Oliver
Geburtsdatum:	02.11.1969
Geburtsort:	Rodewisch (Vogtland)
Eltern:	Brigitte Möckel, Physiotherapeutin Dr.med.Günter Jauch, Facharzt für Orthopädie
Familienstand:	geschieden
Kinder:	2

Schulbildung:

1976 – 1982	Friedrich-Schiller-Oberschule Rodewisch
1982 – 1986	3. Polytechnische Oberschule Rodewisch
1986 – 1988	Erweiterte Oberschule „Geschwister Scholl“ Auerbach Ablegen des Abiturs im Juli 1988

Hochschulbildung:

1988 – 1989	Vorberufliches Praktisches Jahr an der MMS der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald
1989 – 1995	Medizinstudium an der der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald

Berufliche Tätigkeit:

09/95 – 12/96	Arzt im Praktikum in der Universitätsklinik für Hals-Nasen-Ohrenkrankheiten Greifswald (Direktor: Prof.Dr.med.E.Werner)
01/97 – 02/97	Arzt im Praktikum im Krankenhaus Rochlitz gGmbH in der Abteilung für Anästhesie und Intensivtherapie (Chefarzt: Dr.med.W.Reimer)
03/97 – 11/97	Assistenzarzt im Krankenhaus Rochlitz in der Abteilung für Anästhesie und Intensivtherapie (Chefarzt: Dr.med.W.Reimer)
12/97 – 11/02	Assistenzarzt an der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie der Universität Rostock (Direktor: Prof.Dr.med.G.Benad, seit 09/99 Direktorin: Frau Prof.Dr.med.G.Nöldge-Schomburg)
12/02 – 03/03	Assistenzarzt in der Anästhesieabteilung der Warnow-Klinik Bützow gGmbH (Chefarzt: T. Teichmann)
04/03 – 05/03	Assistenzarzt in der Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin am Klinikum Güstrow (Chefarzt: Dr. med.K.M.Wolschon)
06/03 – 08/03	Facharzt in der Anästhesieabteilung der Warnow-Klinik Bützow gGmbH (Chefarzt: T. Teichmann)
09/2003 - 11/2003	Facharzt in der Anästhesieabteilung im Krankenhaus Bad Doberan (Chefarzt: Dr.A.Meyer)

12/2003 - 5/2004	Facharzt in der Abteilung für Anästhesie und Intensivmedizin im städtischen Krankenhaus Wismar (Chefärztin: Prof.Dr.med.T.Rosolski)
06/04 – 03/05	Facharzt in der Anästhesieabteilung der Warnow-Klinik Bützow gGmbH (Chefarzt: T.Teichmann)
04/05 –09/06	Facharzt an der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie der Universität Rostock (Direktorin: Frau Prof.Dr.med.G.Nöldge-Schomburg)
seit 10/06	Facharzt in der Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin am KMG-Klinikum Güstrow (Chefarzt: Dr. med.T.Noky)

Computerkenntnisse: Anwendung verschiedener Textverarbeitungs- und Graphikprogramme

Sprachkenntnisse: Schulkenntnisse in Englisch, Russisch, Latein für Mediziner

12. Selbständigkeitserklärung

Hiermit erkläre ich,

- die vorliegende Dissertation selbständig verfasst,
- keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt
sowie
- alle verwendeten Ergebnisse und Daten anderer vollständig angegeben und
korrekt zitiert zu haben.

Lars -Oliver Jauch

Heiligenhagen, den 20.06.2007